

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNEE 1936 — N° 36

Réflexions à propos
des
ANABACTÉRIENS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 1936

PAR

CHAPPUIS YVES

né le 11 Mars 1910 à Bougie (Dép^t de Constantine)

MEMBRES DU JURY

MM. PINOY, Professeur de Bactériologie..... *Président*

SENEVET, Professeur de Parasitologie et
Zoologie Médicale ...

COURRIER, Professeur d'Histologie et
Embryologie.....

BENHAMOU, Agrégé (Médecine).....

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNEE 1936 — N° 36

Réflexions à propos
des
ANABACTÉRIENS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 1936

PAR

CHAPPUIS YVES

né le 11 Mars 1910 à Bougie (Dép^t de Constantine)

MEMBRES DU JURY

MM. PINOY, Professeur de Bactériologie..... *Président*

SENEVET, Professeur de Parasitologie et
Zoologie Médicale ...

COURRIER, Professeur d'Histologie et
Embryologie.....

BENHAMOU, Agrégé (Médecine).....

Juges

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen.....	MM. LEBLANC (*, I. Q)
Doyen honoraire.....	HERAIL (*, I. Q)
Assesseur.....	PINOY (*, I. Q)

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM. AUBRY (O. *, I. Q)
Clinique gynécologique.....	CABANES (*, I. Q)
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (*, I. Q)
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT (A. Q, O. Q)
Clinique médicale et hygiène infantile...	GILLOT (I. Q)
Médecine légale.....	GIRAUD (O, *, I. Q)
Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge.....	LAFFONT (*, I. Q)
Anatomie.....	LEBLANC (*, I. Q)
Thérapeutique.....	LEBON (*, A. Q)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LOMBARD (*, I. Q)
Chimie biologique et médicale.....	N....
Pharmacie.....	MUSO (I. Q)
Bactériologie.....	PINOY (* I. Q)
Pathologie générale et clinique psychiatrique.....	POROT (I. Q)
Physique médicale.....	PORTES (*, I. Q)
Anatomie pathologique.....	POUJOL (*, I. Q)
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.	RAYNAUD (*, I. Q)
Parasitologie et zoologie médicale.....	SENEVET (I. Q)
Physiologie.....	TOURNADE (O. *, I. Q)
Histologie et Embryologie.....	COURRIER (*, I. Q)
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie.....	WUNSCHENDORFF (I. Q)
Clinique ophtalmologique.....	N....
Hygiène, hydrologie et climatologie....	WEBER (I, I. Q)

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (*, I. Q)	M. HERAIL (*, I. Q)
---------------------	---------------------

CHARGÉ DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	M. H. ABOULKER (*, I. A. Q)
--	-----------------------------

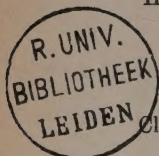
AGRÉGÉS

Médecine.....	MM. BENHAMOU (*, I. A. Q)
Histologie.....	LACROIX (A. Q)
Chirurgie.....	N....
Obstétrique.....	SABADINI
Anatomie Pathologique.....	FERRARI (I. Q)
Anatomie.....	MOGGI (*, A. Q)
Chimie médicale.....	HOUEL (I, I. A. Q)
Histoire naturelle pharmaceutique.....	MONTPELLIER (I. Q)
Physiologie.....	RIBET (I, A. Q)
Pharmacie.....	N....
	ROQUES
	N....
	MONNET

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie.....	M. BATTEZ.
------------------	------------

Nota.— La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



SERMENT D'HIPPOCRATE

.....

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A MA GRAND'MERE.

*Faible témoignage de ma
reconnaissance*

A MES PARENTS.

AUX MIENS.

A MA FIANCEE.

A MES AMIS.

A mon Maître et Président de Thèse

M. le Professeur PINOY

*Qu'il veuille bien recevoir
ici l'expression de ma vive et
respectueuse reconnaissance.*

A mes Maîtres et Juges

M. le Professeur SENEVET

M. le Professeur COURRIER

M. le Professeur BENHAMOU

En hommage respectueux

A M. le Professeur LAMBERT,
Professeur de Physiologie à la Faculté de
Médecine de Nancy,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique.

*Dont les conseils et la grande
bonté nous ont toujours suivi
dans nos études.*

A Mes Maîtres des Hôpitaux d'Alger et de Nancy.

A Mon Beau-frère et Ami, M. le Docteur Roger MAIRE,
En reconnaissance sincère.

Au Docteur FABIANI,

*Qui nous a permis d'enrichir
ce travail de notes très utiles.*

A Mes Camarades d'Etudes :
MM. les Docteurs DUPOUYS, GIROD,
LECLERC, NÉGRI.

INTRODUCTION

Le succès progressif des découvertes de Pasteur a pu faire croire que la pratique des vaccinations était une arme thérapeutique toujours active ; L'esprit médical, sans cesse attiré par une représentation objective des phénomènes, a pu alors reposer sa certitude sur des germes, visibles, et la biologie fut restreinte à une lutte de corps-à-corps, de conception anthropomorphique plus commode. Le progrès évident dû à Pasteur attira d'autant plus les chercheurs qu'il portait sur deux maladies terribles, sans traitement appréciable : la Rage et le Charbon. Mais, les biologistes se concentrèrent sur ces méthodes nouvelles, et imprimèrent au grand principe leur cachet personnel, déformant avec le temps l'impulsion première, donnant à des choses différentes le même nom, ou scindant par l'artifice de mots néoformés des choses insécables ; si bien que M. le Pr. Simonin a pu écrire avec M. le Pr. J. Parisot : "On voit à quelles confusions, à quel désordre, peuvent conduire les abus de langage dont est victime aujourd'hui le terme de vaccination, et comment à force d'extensions successives et non justifiées, il en arrive à perdre, par rapport au concept qu'il représente, toute signification."

Passe encore s'il ne s'agissait que d'une rivalité d'Ecole, mais l'usage des mêmes mots a amené la confusion chez le médecin qui veut surtout guérir. Il se trouve devant une multiplicité infinie de produits pharmaceutiques, de méthodes d'applications signées d'auteurs également compétents.

Que faut-il faire devant telle ou telle infection ? Un vaccin ? Lequel ? Spécifique ou non ? Auto ou hétérovaccin ? la multi-

plicité des vaccins, jointe à la variabilité de leurs effets pour certains d'entre-eux rend le clinicien sceptique, ou tout au moins timoré. Un autre danger, plus grave, est que d'autres médecins vaccinent pour tout et à tout bout-de champ. La méthode est généralisée, encore faut-il l'appliquer à bon escient. S'il y a incertitude et confusion dans les indications, techniques et résultats de la vaccination, la faute en est bien souvent aux cliniciens qui ont employé des vaccins sans aucun discernement, espérant qu'une méthode capable de *prévenir* le charbon pouvait *guérir* la furonculose.

S'il nous fallait parler des biologistes eux-mêmes, ils ont créé des systèmes bien différents, avec des processus méthodiques bien variables. Leur excuse est double :

- 1° Une méthode de préparation de vaccin peut ne pas être équipotente parce que la biologie des germes est aussi différente que celle des animaux supérieurs. Ce raisonnement est purement finaliste, mais amplement prouvé par la clinique.
- 2° Leur seconde excuse tient à ce que le mécanisme profond de l'immunité nous échappe.

Nous ne tenons pour valable que la preuve suivante ; à savoir qu'une méthode de vaccination donnant des immunités réelles et décelables, est seule bonne. Un système est construit pour expliquer et coordonner des faits ; mais il ne faudrait pas, par l'explication de faits réels, bâtir hâtivement une théorie.

En science médicale, il nous semble que l'exception ne confirme pas la règle, quand la règle a été établie avec conscience. Au contraire, l'exception ne serait qu'un cas particulier, qui, négligé, a fait que cette règle est restreinte et pour ainsi

dire étouffée, par défaut d'observation.

En apparence les diverses méthodes parviennent au même résultat d'amener des réactions *anti*. Mais tant qu'on ignorera le lien qui réunit ces procédés d'immunisation, on sera obligé de les surcharger de pratiques qui tomberont d'elles-mêmes : Une science non au point est nécessairement très compliquée.

Nous n'avons pas l'intention d'émettre un avis définitif ; d'autres avant nous l'ont tenté qui avaient plus de moyens. Nous voulons seulement, à l'occasion de l'étude d'une méthode de vaccination, tirer quelques idées générales, valables dans tous les cas ; idées un peu oubliées dans la fièvre des recherches.

PLAN

Le plan que nous suivrons peut s'établir ainsi :

Justification du sujet : Citation in extenso de l'article de M.

Le Pr. LEGROUX, qui nous servira de base.

Historique rapide des idées successives nées de la notion de vaccin.

Les vaccinations proprement dites,
par germes vivants, et
par germes atténués ou tués.

Les immunisations par toxines microbiennes.

Les vaccinations par autolysats, en général.

Les anti-virus.

La vaccinothérapie
générale, et
locale.

Historique des vaccinations par anabactériens.

Première partie : Les anabactériens :

Comparaison des méthodes différentes des auteurs qui se sont occupés de cette question.

Critique de l'interprétation fournie par l'auteur ;
la vaccination et l'âge des germes utilisés.

le phénomène de la lyse :

théorie de l'inanition,

théorie du vieillissement,

théorie de la viciation du milieu,

théorie du bactériophage,

théorie de la transformation du germe en U. V.

le milieu de culture :

les corps microbiens,

les toxines différentes,

les diastases, d'après R. Legroux.

Seconde partie : les vaccins ordinaires.

Germes vivants,
atténués ou tués.

Comment ils pourraient agir...

Théorie d'Erhlich,
d'Arrhénius,
de Bordet.

Troisième partie : Réflexions à propos de la maladie et de l'immunité tirées des deux parties précédentes.

Le germe n'est pas tout dans la maladie.

Importance du milieu et de ses réactions.

Conclusion.

JUSTIFICATION DU SUJET

R. LEGROUX écrivait en 1933 :

« Pour obtenir l'immunité avec les suspensions de bactéries tuées on a fait varier, sans grand résultat, les procédés de destruction ; chaleur, antiseptiques, radiations, toujours appliqués à des germes développés depuis vingt-quatre à trente six heures à l'étuve à 37°. Je pense qu'un bon vaccin bactérien doit provenir de cellules JEUNES, c'est-à-dire semblables à celles qui parasitent les tissus vivants. Or, depuis de nombreuses années, je suis frappé de voir apparaître dans les milieux de culture les formes de vieillissement dès la première heure du développement, formes que je n'ai jamais rencontrées au cours de leurs évolutions pathologiques dans l'organisme.

« Il fallait donc trouver l'antigène bactérien de cellules jeunes, inoffensif, non en suspension mais en solution, comme le sont les toxines avec lesquelles on provoque les meilleures immunités.

« En 1919, et depuis à plusieurs reprises, j'ai tenté des vaccinations au moyen de centaines de milliards de bactéries par centimètre cube, macérations obtenues par la technique d'extraction donnée en 1918 pour l'extrait globulaire. Malgré une immunité relative obtenue au cours d'essais avec le bacille tuberculeux ou le staphylocoque, l'injection de ces macérations s'est toujours montrée toxique pour les animaux à plus ou moins longue échéance. En 1931, avec Mme C. JERAMEC, nous avons repris l'étude des macérations concentrées de staphylocoque et avons cherché à dissocier le pouvoir toxique du pouvoir antigène ; au cours de ces essais nous avons remarqué que les macérations conféraient aux staphylocoques qui y séjournaient la propriété d'autolyse en série.

« J'ai alors pensé que le filtrat de lyse transmissible serait une solution concentrée et pure de bactéries jeunes, antigène que je cherchais, s'il ne contenait pas toutefois d'élément étranger comme le bactériophage ; or, nos recherches nous ont permis d'apporter de nombreuses preuves en faveur du caractère diastasique du principe lytique bactérien.

« Avec KEMAL - DJEMIL et Mme C. JERAMEC, nous avons vu que les filtrats lytiques étaient d'une grande toxicité pour les animaux inoculés avec la bactérie correspondante, et qu'ils l'étaient à un moindre degré pour les animaux neufs. Les expériences ont été faites avec le bacille morveux et le bacille pesteux.

« Le filtrat de bacilles morveux autolysés injecté à la dose de 3cmc dans le péritoine de cobayes sains de 450 à 500 gr. les fait périr en 6 à 8 jours après une perte de poids d'environ 150 gr. ; les macérations aqueuses concentrées sont aussi toxiques. Nous avons de la même façon provoqué la mort des cobayes avec le filtrat des bacilles pesteux. De ces expériences nous avons pu conclure que macérations aqueuses concentrées et solutions d'autolysat se comportent comme des produits solubles toxiques.

Nous avons alors formolé ces solutions ainsi que GASTON RAMON l'avait fait, réalisant ainsi les anatoxines. L'autolysat formolé nous ayant donné pour les bactéries dont nous nous sommes occupés des résultats constants, nous avons, momentanément, abandonné les macérations aqueuses concentrées détoxiquées.

« Nous proposons pour la commodité du langage d'appeler ces préparations les “ *anabactériens* ” et nous donnons à chacune d'elles le nom de la bactérie correspondante, anamorve, anapeste, anatuberculeux, anastaphylocoque, anacôlon, etc... »

La technique que nous résumons et les résultats sont les sui-

vants :

Prévention de la Morve

succès..... 100 o/o, sur le cobaye mâle, constatable sur les animaux 8 mois après la vaccination par 2 injections intrapéritonéales, espacées de 8 jours, la première de 1 cmc, la seconde de 2 cmc.

Mêmes résultats avec la même technique, mais en injection sous-cutanée.

Recherche du pouvoir agglutinant chez l'homme, par la même technique après 3 semaines, taux de un dix millièrne (KEMAL-DJEMIL).

Accidents relevés... Néant chez l'animal

Une simple fatigue durant 24 heures.
(chez l'homme)

Prévention de la peste

« Nous pouvons conclure à l'heure actuelle que la vaccination de la souris et du cobaye par l'anapeste est certaine à condition de comporter 4 injections, de 2 cmc, à huit jours d'intervalle. »

Animaux témoins Mort du 5^e au 8^e jour.

Accidents 5 abcès locaux sur 18.

Traitement de la Morve

Technique : Une injection de 1 cmc sous-cutanée pendant 3 jours.

Résultats : Injection avant le 2^e jour de la maladie.. Guérison.
Injection du 2^e au 6^e jour... L'infection reste limitée au scrotum.

Préparation d'antisérums :

G. RAMON immunise des chevaux avec l'anamorve et ob-

tient après 3 mois une agglutination de 1/100 000. Le sérum obtenu guérit les cobayes au 4^e jour de la maladie expérimentale.

Nous baserons notre étude sur cet article de M. R. LEGROUX pour les raisons suivantes que nous reprendrons en détail :

- 1° Il s'agit d'une méthode de préparation vaccinale nouvelle, différenciable facilement de toutes celles qui la précèdent. Si ce point de vue seul nous occupait, il nous faudrait seulement en étudier les effets pratiques, conservant à ce cas particulier l'interprétation d'action admise pour d'autres procédés.
- 2° Mais il y a ici, une explication du phénomène vaccinal qui s'éloigne de toutes celles connues. On y voit pour la première fois la notion des diastases microbiennes ; de plus l'auteur s'éloigne du grand principe d'atténuation simple des principes microbiens. Au contraire, il trouve dans ses préparations des corps *jeunes*, ce qui est rarement recherché dans les vaccinations ordinaires. Il veut le plus possible que ces diastases approchent la maladie vaccinale de la maladie véritable, pour un but salulaire. La méthode vaccinothérapique est même ébauchée.

Nous verrons, qu'en réalité, le but ne semble pas atteint.

Nous avons enfin choisi ces lignes, plutôt que d'autres parce qu'elles contiennent, à notre avis, la réunion de deux procédés utilisés pour l'obtention d'une réaction d'immunité :

1° L'atténuation d'un germe.

2° L'atténuation de ses toxines.

De ce complexe nous tirerons, par la comparaison avec les cas où chaque facteur est employé seul, des conclusions qui nous semblent valables dans tous les cas.

HISTORIQUE

HISTORIQUE DES VACCINATIONS PROPREMENT DITES

1. - PERIODE DE VACCINATION PAR GERMES VIVANTS :

Trois mille ans avant notre ère, on vaccinait déjà en Chine contre la variole, en inoculant la pulpe vaccinale de bras-à-bras. La pratique, suivant la grande loi de diffusion des épidémies se transmet à la Perse, d'où en 1673, E. TIMONI et J. PYLARINI la virent et l'introduisirent en Turquie. En 1721, LADY MONTAGUE ramène cette méthode en Angleterre où elle est l'objet d'une observation plus précise. SAMOÏLOWITZ, en 1781, est le premier qui pensa à généraliser, aussi tenta-t-il d'immuniser contre la peste par inoculation de pus bubonique. Mais ce fut un échec. WILLEMS réussit encore à immuniser l'animal contre la péripneumonie des bovidés. JENNER enfin, pour la première fois, réalisa la vaccination croisée de la variole par la vaccine.

2. - PERIODE DE VACCINATION PAR GERMES ATTENUES OU TUES

Après avoir découvert la vaccination par germes vivants, mais atténués, et obtenu des résultats encourageants pour le choléra des poules, le charbon, le Rouget du porc ; en 1880, PASTEUR fait ses pre-

mières études sur la rage. En 1885, PASTEUR, ROUX et CHAMBERLAND réalisent pour la première fois la prévention de la rage par injection de moëlle desséchée d'un animal atteint de l'affection. La même année, FERRAN revient à l'ancienne méthode de SAMOÏLOWITZ et de WILHEMS, et injecte des vibrions cholériques vivants : il échoue. La méthode Pasteurienne recevait de ce chef une autre vérification par cette contre épreuve.

Aussi, en 1887, CHANTEMESSE et WIDAL, toujours en atténuant les germes par la chaleur, puis en les tuant, parviennent à immuniser l'homme contre la dothientérie. SHIGA, enfin, beaucoup plus tard, en 1898, tente la prémunition de la dysentérie bacillaire par des germes tués.

On a ainsi assisté à une évolution de la méthode dans un sens, toujours le même : on abandonnait les germes vivants pour les atténuer, puis les tuer : les germes devaient agir par un autre phénomène que leur propre vie, pour entraîner une immunité. Ce quelque chose fut découvert bientôt.

HISTORIQUE DES IMMUNISATIONS PAR TOXINES MICROBIENNES

Ce quelque chose fut la toxine. Son action trop brutale fit perdre au début l'espoir d'arriver à un résultat, mais en 1922 Coste employant les vaccins formolés, cette pratique fut tentée sur les toxines,

et donna naissance à l'anatoxine de M. G. Ramon, principe utilisé ensuite par SCHICK et de nombreux autres. La méthode est actuellement généralisée et de nombreux auteurs cherchent dans ce sens. Pour n'en citer que deux : BOUFFARD et VAUXCEL ont expérimenté une anatoxine sur le bacille de SHIGA, et WEINBERG avec PRÉVOT ont préparé un sérum anticolibacillaire avec une toxine formolée. Nous passons sous silence les autres procédés chimiques d'atténuation, à cause même de l'analogie que nous voulons faire ressortir avec les anabactériens.

HISTORIQUE DES VACCINATIONS PAR AUTOLYSATS MICROBIENS :

Dans l'esprit de la plupart des auteurs, ces autolysats ne sont que les vecteurs des toxines microbiennes, mais nous les classons dans un chapitre à part à cause même de l'énorme importance que M. LEGROUX leur attache.

M. WINCKEL, dans sa thèse, distingue deux toxines dysentériques : l'endotoxine et la toxine soluble qu'il obtient par des filtrats d'autolysats. La méthode de précipitation par abaissement du P H à 4,7 pour isoler la fraction active de la toxine, se montre, entre ses mains, inopérante : le précipité est biologiquement neutre.

R. MICHAUX étudie spécialement la désintégration par hydrolyse de quelques microbes, reconnaît que le processus est général et que chaque bactérie demande un temps de digestion qui lui est propre

pour amener ses protéines au stade d'ultrapeptones.

Au contraire de WINCKEL, le procédé d'abaissement du P H donne avec SÉDAILLAN, LEULLIER, Mlle GAUMOND et Mme CLAVEL un précipité actif avec la toxine diphtérique qu'ils assimilent à un produit de lyse microbienne.

PERGHER et VAN RIEHL ont employé un vaccin, dans la dysentérie bacillaire, sous forme d'anatoxine et d'anaculture, en ce sens qu'ils ont formolé à 4 0/100 et maintenu 4 semaines à 37° des émulsions de 27 souches de bacilles dysentériques cultivés 48 heures sur gélose.

VINCENT et COLLIGNON ont réalisé à l'aide d'autolysats de *Micrococcus Melitensis*, l'immunisation active des chèvres.

Enfin, ROSENOW recourt à l'autolyse pour préparer son vaccin antipneumococcique.

Actuellement, les laboratoires livrent une grande quantité de vaccins préventifs, et curatifs (vaccinothérapie) où les lysats bactériens sont seuls ou accompagnés soit de toxines atténuées, soit de germes tués ; uni ou polyvalents.

VACCINATIONS PAR ANTIVIRUS :

Les filtrats de vieilles cultures en bouillon ont un pouvoir vaccinant : ce sont les *antivirus*, de BESREDKA. Ils peuvent être employés préventivement (vaccination proprement dite, et surtout dans un but expérimental) ou curativement (vaccinothérapie

générale, et surtout locale).

G. FABIANI a démontré en 1934 que les antivirus vaccinent heureusement l'organisme entier contre le staphylocoque, même en applications locales.

LA VACCINOTHERAPIE :

Ce sujet seul demanderait un rappel historique volumineux, étranger au sujet qui nous occupe.

HISTORIQUE DES VACCINATIONS PAR ANABACTERIENS :

Nous avons déjà cité intégralement le texte de R. LEGROUX qui sert de base à notre travail.

A l'institut Bactériologique de Kiew, ZDRODOVSKY donne une méthode de préparation d'un vaccin antitypho-paratyphique qu'il nomme anavaccin avec ses collaborateurs, et qui est la suivante :

« A une suspension de 10 milliards de germes en eau physiologique d'une culture de 24 heures de Bacilles d'Eberth sur gélose, sont ajoutés 0 cc 5 de formol et ce mélange est placé à l'étuve à 39° pendant 30 jours. Après ce temps, on ajoute à l'anavaccin de l'ammoniaque liquide en petite quantité strictement nécessaire pour neutraliser le formol. La suspension mère de l'anavaccin est diluée avec de l'eau physiologique jusqu'à ce qu'elle contienne un milliard de germes par un cc. Pour conserver l'anavaccin, on ajoute encore 0 cc 5 de phénol ».

D'autres auteurs tels que HAYASHI (H), WASHIO (I) ont expérimenté aussi ces vaccins. La méthode tend à se répandre encore. Nous n'étudierons les anavaccins que d'après R. LEGROUX et SPASSKY, qui semblent le mieux avoir développé leur interprétation.

PREMIÈRE PARTIE

Comparaison des Méthodes différentes des Auteurs

qui se sont occupé de cette question

Pour étudier commodément ce qui nous occupe, il nous faut ramener à plusieurs points les faits cités par les auteurs qui ont expérimenté et écrit sur les anabactériens. En dégageant des études de R. LEGROUX les notions essentielles, il reste trois éléments.

1° L'auteur part du principe qu'un vaccin doit tirer son origine de cellules jeunes.

2° Ces cellules sont issues d'un autolysat, *"j'ai alors pensé que le filtrat de lyse transmissible serait une solution concentrée et pure de bactéries jeunes"*.

3° Le formol sépare dans l'autolysat le pouvoir toxique du pouvoir antigénique.

Nous négligeons, pour l'instant, le fait que l'autolyse est transmissible en série, parce que l'auteur dit avoir eu les mêmes résultats avec la solution-mère filtrée, et avec les solutions issues de la transmission de l'autolyse. Nous reviendrons sur ce point dans un chapitre ultérieur.

Les auteurs Russes, au contraire, cités par SPASSKY appellent anavaccins des préparations qui se résument autrement :

1° M. ZDRODOVSKY ne parle pas d'utiliser des cellules jeunes.

2° Les préparations ne sont pas des autolysats mais des

suspensions microbiennes.

3. Le formol est toujours employé.

Nous rapprocherons de ces études, les observations de quelques auteurs dont les études sont, par un certain aspect, analogues à celles des anabactériens ; ou par le phénomène de lyse, ou par l'utilisation du formol sur une culture.

MICHAUX, nous l'avons vu, étudiant la lyse microbienne spontanée, ne parle pas de la transmissibilité de cette lyse, ni des propriétés antigéniques du produit obtenu, ultrapeptones. Aussi ne nous attacherons-nous pas trop à ses recherches, sinon pour avoir un exemple précis que la désintégration des bactéries est un phénomène général.

ROSENOW, déjà cité, est en désaccord avec R. LEGROUX en prétendant que la lyse a pour effet de séparer la partie toxique du microbe de la partie non toxique, seule antigénique. En effet dans le cas de cet auteur, les filtrats devraient contenir les toxines solubles, tandis que le résidu, autolysé partiellement, contient le pouvoir antigénique. R. LEGROUX, au contraire, poursuit sa lyse et emploie le filtrat atténué. Il est curieux de remarquer que des expériences analogues donnent des interprétations complètement opposées. Le fait serait compréhensible, ou du moins plein d'enseignement, si chaque auteur ne rejetait pas justement ce que l'autre recherche pour avoir les mêmes résultats positifs.

GIRARD enfin, emploie un vaccin SHIGA-FLEXNER formolé, sans aucune lyse, ni filtration.

Tous ces expérimentateurs sont guidés par deux soucis :

1. Celui d'obtenir un vaccin doué d'un pouvoir antigénique

élevé.

2. Celui de pouvoir l'utiliser en toute innocuité.

Mais, leurs voies sont très-différentes. M. R. LEGROUX a été suivi dans ses idées avec bien des variations et surtout des interprétations bien différentes.

En apparence, il s'agit toujours de suspensions microbiennes, actives et non toxiques, mais c'est le seul point commun ; si bien, qu'à la lecture, M. LEGROUX est le seul de son école avec ses élèves : Mme C. JÉRAMEC, KEMAL-DJEMIL. Les anabactériens, autolysats transmissibles atténués, ne sont pas les anavaccins de ZDRODOVSKI et l'Ecole de Kiew, ni les autolysats de ROSENOW. M. LEGROUX suppose puis démontre que la lyse microbienne transmissible, est le résultat d'un pouvoir diastasique ; puis, il prétend que ces diastases sont l'antigène de cellules jeunes ; mieux, des cellules jeunes elles-mêmes. Le reste de la méthode est accessoire, procédé banal d'atténuation par un corps chimique

Les auteurs Russes prennent le nom d'anavaccins en avouant cependant qu'il s'agit d'une nuance dans la préparation des anatoxines de RAMON ; de plus il s'agit d'un vaccin-mère, non filtré, ce qui les rapproche des expériences de ROSENOW. Leur anavaccin serait une anatoxine débarrassée des corps microbiens après leur lyse incomplète. L'analogie du traitement par le formol ne semble pas suffire à homologuer les deux méthodes, bien que le mot qui les couvre soit le même.

Nous avons écrit plus haut que les techniques de préparation des vaccins étaient aussi nombreuses que les expérimen-

tateurs, fait dû aux facteurs individuels plus qu'à des raisonnements. Les interprétations le sont de même : il est en effet assez facile d'observer un fait, mais plus délicat de le rattacher à la longue chaîne des observations antérieures. L'attitude des auteurs est alors multiple :

- 1° Ceux qui doutent de tout, enregistrent le fait, attendant une confirmation magistrale ou le hasard. DAVAINE a du, de cette façon justifier ses découvertes par l'autorité de PASTEUR.
- 2° D'autres essayent d'adapter leurs observations aux théories en cours, et s'éloignent nécessairement par esprit de conciliation de ce qui pourrait dans leurs découvertes amener un jour nouveau. Nous avons lu l'ouvrage original de A. JACCOUD sur les maladies infectieuses ; cet auteur, admettant les origines miasmiques de la malaria, fournit une étude très complète de l'étiologie du paludisme, mais son interprétation, sans cesse présente, force les faits pour les faire cadrer avec les interprétations d'auteurs qui ont laissé moins de renom que lui.
- 3° Les derniers, enfin, ne s'accommodant pas de ces arrangements, sont éclectiques, et créent des théories nouvelles pour expliquer ce qu'ils ont vu. R. LEGROUX agit de même. Nous verrons que ses anabactériens ne sont pas différents d'autres méthodes connues, mais que ses explications nous obligent à les considérer comme une innovation.

Pour ce qui nous occupe : les Anabactériens ; en accordant une égale confiance aux résultats positifs des expérimentateurs qui les étudient il nous semble permis d'admettre que ces résultats sont dus à une cause commune ; qui est noyée dans des interpré-

tations différentes.

De même, devant l'efficacité de certains vaccins et des anatoxines, nous pouvons au moins nous demander si tous ces produits n'ont pas une action commune, inapparente au premier examen.

Critique de l'interprétation fournie par l'auteur

Le fait de base des théories de M. LEGROUX est que l'auteur admet explicitement qu'il faut partir de cellules jeunes pour obtenir un vaccin à l'effet maximum. Rien ne prouve que cette assertion soit exacte ; en effet les vaccins tués, tels que les antitypho-paratyphiques, ont perdu toute activité vitale, nécessairement, et cependant leur efficacité est assez vérifiée. Il faudrait, de plus, s'entendre sur le terme de cellules jeunes. On pouvait admettre autrefois qu'un germe vieillisse, mais la découverte des formes de transition nous oblige à admettre des réserves : un germe vieux perd obligatoirement son énergie intrinsèque, mais on a vu de tels germes donner naissance à des formes dites mineures, virus ou non, spores quelquefois, qui sont plus dangereuses que le germe initial. Nous ne devons pas nous baser sur le temps qu'a mis une culture pour se développer, ni sur la déformation macroscopique de ce qu'elle contient, ni sur des divergences de coloration pour en conclure que les cellules sont vieilles ou jeunes. De plus, cette notion d'âge de la culture est contingente et ne doit pas être généralisée. Relisons ce qu'écrit M. J. PARISOT à ce sujet :

« Il y aurait intérêt à utiliser, dans la fabrication des vaccins contre les principales infections microbiennes, une culture du microbe causal d'un âge *déterminé*, concordant, pour chacun d'eux,

avec leurs propriétés vaccinales maximales ».

Cette formule ne présume en rien de l'âge des cultures, et se contente de prévenir que ce facteur ne doit pas être négligé : la prudence semble être la seule attitude logique dans ce genre d'études.

ARLOING et LANGERON, étudiant spécialement ce facteur sur le staphylocoque, arrivent à la même opinion et ne peuvent tirer une conclusion générale, valable pour tous les germes.

WACLAW MOYCHO nous fournit une double preuve :

- 1° Que les cellules meurent.
- 2° Que ces cellules (en l'occurrence *Bacterium Prodigiosum*) ne secrètent d'enzymes (Protéases) que si la mort cellulaire a été naturelle. Par exemple, le toluol détruit les cultures mais ne libère rien.

Nous verrons que ces enzymes, diastases de R. LEGROUX, ont de grandes analogies avec les toxines, mais pour l'instant, il nous semble impossible d'avoir à la fois des enzymes et des cellules jeunes : il y aurait contradiction.

Le second phénomène vital auquel nous assistons dans la thèse des anabactériens est une lyse microbienne, que M. R. LEGROUX dit être une autolyse parce qu'elle se passe à l'abri de tout composé chimique. Mais rien ne prouve que l'eau qui contient ces germes ne suffise pas à déclancher ou, tout au moins, à accélérer cette lyse. MICHAUX, décrivant la lyse microbienne, la considère comme une désintégration, comparable au dédoublement d'une molécule albuminoïde en molécules plus petites.

PARISOT et SIMONIN reconnaissent que c'est surtout par autolyse que les émulsions bactériennes s'altèrent en vieillissant.

Cette lyse est donc un processus observable dans toutes les cultures. On a tenté de l'expliquer :

A) D'abord en l'assimilant à une mort cellulaire par inanition.

Le fait semble improbable, parcequ'un milieu *vacciné* contre un germe peut encore nourrir d'autres espèces et plusieurs séries différentes successivement.

B) On a pensé au vieillissement des souches : cette explication est plus logique ; mais le repiquage redonne sa vitalité au germe. Cela comprend implicitement que ce vieillissement ne pourrait que résulter de l'appauvrissement du milieu, ou d'une évolution naturelle du germe. Le repiquage donne la preuve du contraire.

C) Il semble plutôt s'agir de viciation du milieu par les sécrétions ou excréments : produits de métabolisme microbien, qui extériorisent la vie. Nous avons vu que MICHAUX démontre l'évolution spontanée, dans une culture abandonnée, des protéines vers le stade d'ultra-peptones. Nous ne pouvons nous empêcher de penser que ces ultra-peptones transforment non seulement l'état chimique de la culture, mais aussi cet autre état, plus proche de la vie intrinsèque : l'état physico-chimique ; cela par le moyen de la viscosité du milieu, de la tension osmotique pour les milieux liquides, et du P H. A ce sujet, ALLENDY affirme, en résumant des notions microbiologiques bien connues, que les microbes peuvent vivre quelquefois dans un milieu dont le P H ne leur est pas tout à fait approprié, mais alors ne produisent plus de

toxines actives et restent par conséquent inoffensifs. Par exemple, on sait, depuis Roux, tout le rôle des variations de la réaction du milieu dans la production de la toxine diphtérique. La logique admettrait avec peine que des êtres "*vivants*" ne produisent pas des substances qui leur soient nocives, comme pour tous les autres. Les phénomènes de nutrition comprennent implicitement des actes d'anabolisme et il semble paradoxal que ces êtres vivent dans un milieu qu'ils ont rejeté, pour s'en débarrasser.

Les microbes ont une susceptibilité vitale plus grande que nous ne pensons, et surtout à une autre échelle que celle que nous avons l'habitude d'étudier macroscopiquement. Il apparaît que la lyse microbienne étudiée n'est pas une autolyse à proprement parler, qu'il s'agit d'une désintégration microbienne comparable à toute mort cellulaire sous l'influence d'un effet du milieu banal qu'est l'eau. Cette mort par autolyse paraît cependant différente, quand aux effets, de la mort sous l'influence des antiseptiques et autres facteurs, puisque déjà en 1918, PERRY et KOLMER avaient observé que le taux maximum d'agglutinines et d'anticorps fixant l'alexine appartenait aux bacilles vivants et aux bacilles autolysés. Cette preuve est en faveur des idées de M. LEGROUX qui veut que la lyse ne tue pas les germes, mais les transforme en diastases.

D) Certains, enfin, ont pensé à généraliser la notion de bactériophagie. M. LEGROUX, n'y croit pas et ramène ce problème au précédent. Le bactériophage ne serait que la diastase is-

sue du germe et non un organisme autonome.

E) Les U.V. , dont ont a tant parlé, résultats de la transformation des germes, ne seraient pour LEGROUX que ces mêmes diastases, et non pas des formes microbiennes mineures.

On le voit donc, pour M. LEGROUX, ces phénomènes de lyse sont la transformation, sous une influence inconnue, des germes en une diastase, transmissible en série, qui détruirait ce qui lui a donné naissance ; et serait cependant un organisme jeune. Tous les biologistes ne sont pas de cet avis, d'autant plus qu'il s'agit là d'une interprétation de tout ce que nous savons sur les diastases proprement dites, sur le bactériophage et les U.V. : ramener tout à une même chose, est nier presque que tout existe réellement, sauf la diastase, et cependant les preuves princeps ont été fournies depuis longtemps. Si bien que, devant cette incertitude, G. FABIANI ne peut émettre d'avis définitif ; pour lui, cette lyse n'est pas une mort cellulaire ; il n'y a qu'une inhibition de la croissance, résultat d'une modification complexe et multiple du milieu. Cette formule ne présume rien, mais permet au moins une vue moins étroite de ces phénomènes.

Et maintenant, étudions, à la lumière de ce dernier travail, ce que peut réellement contenir un pareil milieu où les germes sont autolysés, afin de trouver ce qui peut dans la méthode de M. LEGROUX être efficient dans la vaccination :

a) Des corps microbiens ; ceux qui ne sont pas arrivés au stade final de désintégration. D'où la nécessité de filtrer certaines

cultures si l'on veut éviter les germes vivants et surtout les molécules intermédiaires d'albuminoïdes dont le stade de décomposition ne peut être connu parfaitement à un moment donné. R. LEGROUX remarque, dans ses expériences sur l'animal, que le produit concentré et le filtrat d'autolysat ont les mêmes propriétés biologiques. Il conserve le dernier pour des commodités techniques. Nous ne nous arrêterons donc pas à la présence des corps microbiens, puisque les auteurs s'en débarrassent pour ce qui nous occupe.

b) Des pértoxines, ou toxines adhérentes aux germes, que l'on peut détacher par simple lavage et qui, si elles ne se sont pas altérées par la lyse, diffuseront dans le milieu. Ce sont des corps qui rentrent, pour la plupart, dans le groupe des matières grasses et des lipoïdes, que l'on trouve autour de presque tous les corps microbiens.

c) Des toxines solubles, ou toxines vraies. Elles semblent de simples sécrétions microbiennes et, de ce chef, si elles sont d'effet si varié, si tous les germes n'en secrètent pas avec la même intensité, elles n'en existent pas moins dès qu'un microbe a vécu quelque part. Leur classification est basée sur leur effet pathologique, mais leur origine est la même, et leur constance même ne doit pas nous faire oublier qu'on en trouvera dans tout vaccin.

d) Des endotoxines, ou protéases microbiennes, que l'on ne peut obtenir que par la désintégration cellulaire.

WINCKEL étudie les exotoxines, ou solubles, sur les bacilles dysentériques et conclue par l'étude de leur pouvoir de fixation vis-à-vis de l'antitoxine qu'on peut assimiler les endo et

les exotoxines ; elles seraient au même titre un produit de lyse microbienne ; ce qui signifierait qu'elles n'apparaissent qu'à la mort d'au moins quelques cellules. Ces endotoxines doivent nécessairement être plus abondantes ici, puisque la lyse, recherchée systématiquement, a amené une destruction plus poussée des corps microbiens : ces endotoxines, assez rares dans les autres vaccinations, vont donc être en grande abondance dans la thèse de LEGROUX.

e) Nous ne parlerons que pour mémoire des éléments du milieu nutritif, puisqu'il s'agit, en ce qui nous occupe, d'une suspension en milieu aqueux. Nous avons vu que ce milieu a nécessairement une action sur la vie des germes, mais il est très improbable que quelques cc d'eau, distillée ou non, puisse avoir une importance primordiale dans les phénomènes de vaccination. L'eau a très vraisemblablement fini son œuvre quand le vaccin est apte à être injecté, ou du moins son action est minime et tend vers zéro à côté des éléments qu'elle contient et que nous passons en revue.

f) Enfin, pour LEGROUX, les diastases seraient des éléments constitutants ; ces corps qui catalysent nos réactions organiques, sans rien perdre, ni en quantité, ni en qualité. L'auteur écrit : « Nos recherches nous ont permis d'apporter de nombreuses preuves en faveur du caractère diastasique du principe lytique bactérien ».

La preuve suffisante que ces diastases existent est que la lyse est transmissible en série ; après avoir, naturellement, éliminé la présence d'un bactériophage quelconque. LEGROUX, dans sa théorie des ana, ne reconnaît pas l'autonomie des bactéριο-

phages, et ainsi, le problème est simplifié par disparition d'un des facteurs. Ces diastases qui apparaissent brusquement dans un milieu aussi simple que l'eau, au moment où les bactéries disparaissent ; ces diastases qui ont traversé le filtre en même temps que les toxines, qu'il faudra détruire tout à l'heure par le formol, puisqu'elles ne sont pas des bactériophages, ne seraient-ce pas ce que d'autres appellent ailleurs des toxines? H. G. ROGER donne les définitions des différences entre diastases, ferments et toxines et leur trouve les points communs suivants qui sont pour le moins troublants :

1° Ne dialysent pas.

2° Sont précipitables par l'alcool.

3° Adhèrent aux précipités de phosphates de chaux formés en leur sein.

L'incertitude d'une découverte apparaît en pleine lumière quand on l'étudie à travers l'opinion de différents auteurs de compétence égale. Voyons ce que pensent des toxines quelques expérimentateurs pour des germes choisis au hasard.

Diphthérie	ROUX, YERSIN	Ferment
	BRIEGER, FRAENKEL	Toxalbumine
	WASSERMAN, PROSKAUER	Albumose
Choléra	PÉTRI	Peptotoxine
	GAMALEIA	Nucléo-albumine
Charbon	HOFFA	Ptomaine
	BRIEGER et FRAENKEL	Toxalbumine
	SIDNEY MARTIN	Albumose

Devant une pareille profusion d'interprétations, le simple médecin, qui veut comprendre, ferme les livres et observe pour

son propre compte, ce qui est un danger, car il est poussé à “découvrir quelque chose de nouveau” ce qui n’est pas pour amener de la clarté dans la question.

Il est assez curieux que M. LEGROUX ne dise pas ce que sont devenues les toxines, endo, péri, ou solubles. Et cependant l’expérience montre que ce filtrat de lyse est hypertoxique : pourquoi ? De plus, l’expérimentation sur l’animal prouve qu’il vaccine fort heureusement ; comme des germes, ou des toxines atténuées. Pourquoi vouloir chercher dans ce milieu qu’est l’eau autre chose que ce qu’on trouve sur les milieux nutritifs ? Le vaccin de WASSERMAN (de Berne) est fait de vibrions tués et autolysés. SIMONIN écrit à ce sujet “Vaccin contenant non les corps microbiens mais leurs produits de désintégration (endotoxines), produits assez nocifs d’ailleurs”. L’analogie est pour le moins frappante. Avec cette différence que le vibron tué ne peut donner de toxine soluble autant qu’avec la méthode que nous étudions, parce que chez M. LEGROUX, le germe meurt naturellement : en effet, nous avons vu l’opinion de WACLAW-MOYCHO quant à la mort cellulaire, et qu’il pense, avec preuves à l’appui, que la mort naturelle (si l’on peut l’écrire) libère seule ces corps que nous ignorons, générateurs d’immunité. LEGROUX réalise par son autolyse, au maximum, cette condition et nous ne pouvons nous étonner qu’il obtienne des résultats satisfaisants. Il ne démontre plus, mais pense alors que ce filtrat contenant les diastases est une suspension de bactéries jeunes, antigène idéal. Nos arguments ne peuvent varier : si seules les bactéries jeunes donnaient une vaccination puissante, que deviennent alors ces résultats magnifiques obtenus avec des toxines, té-

moins d'une dégénérescence ou tout au moins d'une longue vie cellulaire ? La seule analogie entre les vaccinations bactériennes et ce filtrat est l'effet positif à l'épreuve sur l'animal. De plus, on ne voit pas comment des bactéries jeunes naissent dans un milieu où des bactéries de la même espèce, vieilles, viennent de s'autolyser. Il serait trop facile d'expliquer ce phénomène par l'analogie qui veut que des êtres vivants adultes, au dernier stade de leur croissance, engendrent des êtres jeunes perpétuant la race.

Cependant ; il ne faut pas oublier qu'un organisme ne peut donner naissance à un autre organisme, que lorsqu'il est lui-même à un stade tel que sa nutrition n'augmente plus sa masse. La génération est le résultat d'un excès de nutrition et non de la vie dans un milieu aussi pauvre que l'eau ou les germes s'autolysent. Cet argument a perdu de sa valeur, depuis que l'on sait que les premières bactéries tuées libèrent une substance, le "*Bios*" qui sert à la nutrition des autres. Outre que la lyse n'est pas qu'un phénomène d'inanition, chez LEGROUX, toutes les bactéries sont lysées et le "*Bios*" s'il a existé à un moment n'existe plus quand on utilise le produit pour la vaccination. Ce "*Bios*" qui aide à la vie, dans une certaine mesure, doit cependant être gêné par ces diastases, qui au contraire, ont pour effet de lyser les germes. On voit à quelle contradiction l'on est amené, s'il nous fallait tenir compte de tout ce qui a été dit sur un sujet. La biologie générale se surcharge, avec le temps, et aucune idée générale ne peut en découler.

Nous pouvons conclure, sans que notre démonstration puisse être plus rigoureuse, que le principe diastasique devrait plu-

tôt être assimilé à un complexe de plusieurs toxines : une pantoxine. Nous n'avons pas l'intention d'utiliser un mot nouveau ; nous entendrons par toxine, tout ce qui dans un milieu de culture est le résultat de la vie du germe, ou de sa mort, en excluant le germe vivant lui-même.

Que devient alors l'anabactérien ? Sinon une sorte d'anatoxine, ou mieux, un effet du formol sur la pantoxine, au même titre que l'anatoxine de G. RAMON est un effet du formol sur l'exotoxine seule. Le mode de préparation est celui de toutes les toxines.

Que font les autres auteurs dont nous avons parlé ? Sinon des mélanges de toxines et de germes, lysés ou non ; et le tout formolé.

ZDRODOVSKY utilise un milieu où les germes se sont lysés, mais le formol est ajouté à l'avance et a nécessairement une action sur la vitesse de la lyse.

WINCKEL reconnaît que le filtrat d'autolysat n'est qu'une toxine.

VAN RIEHL emploie une anatoxine et les germes formolés.

Mme de BIEHLER prétend obtenir en 1933 d'excellents résultats avec le vaccin de GABRYCZEWSKI, composé d'un mélange de cultures de streptocoques tués par le formol et de toxine formolée (scarlatine).

Donc, il apparaît nettement que tous ces procédés ne font que fabriquer des anatoxines plus ou moins dépouillées des germes qui les ont fournies.

Nous ferons remarquer qu'il n'a été encore fait aucun travail d'ensemble sur les vaccins formolés. Il serait intéressant de savoir si les corps microbiens ou leurs dérivés subissent effecti-

vement les mêmes transformations que la toxine formolée : innocuité parfaite, irréversibilité, absence d'altérations des qualités antigéniques. Pourtant, tout le monde formole ses vaccins, et nous ignorons si au point de vue pratique le formol donne les mêmes résultats avec les germes qu'avec les toxines.

Ces anabactériens se rapprochent même de ce que BESREDKA nomme les antiviruses ; comme eux, il s'agit de milieu ayant porté un germe. Ces antiviruses amènent une inhibition des germes originaires *in vitro*, ce qui présente une grande analogie avec la lyse due aux diastases. Mais, ici, le formol est ajouté et la comparaison n'est plus possible.

Nous ne pouvons donc pas nous étonner que ces anabactériens de M. LEGROUX, anavaccins de ZDRODOVSKY donnent d'excellents résultats entre leurs mains.

Pour les anabactériens, nous avons donné les statistiques au début de ce travail. M. KEMAL-DJEMIL a été vacciné contre la morve très positivement, quant aux réactions sérologiques. Nous nous permettons de rappeler cependant qu'il fut emporté par une affection reconnue comme étant la morve. Sans vouloir généraliser cet accident, il ne faut pas oublier qu'il est une grande marge entre le laboratoire et la clinique, qui seule est le but vrai.

Quant aux résultats des auteurs Russes, nous citons la conclusion de l'article de Spassky, dont nous avons fait mention.

« Les expériences décrites ci-dessous montrent que les lapins immunisés par l'anavaccin forment en quantité considérable des anticorps contre les bacilles typhiques, ce qu'on réussit à démontrer par différentes réactions sérologiques. Il est surtout à remarquer que le

taux des agglutinines somatiques qui ont probablement la plus grande signification dans l'état de l'immunité ne diffère pas chez les lapins immunisés par l'anavaccin et chez les lapins immunisés par le vaccin antityphique. De même, la précipitation des polysaccharides spécifiques du bacille d'Eberth est égale pour les deux modes de vaccination. L'action bactériolytique est aussi suffisamment prononcée. Les expériences sur la sensibilisation par la méthode de Khan prouvent que l'anavaccin constitue un moyen de sensibilisation non moins efficace que le vaccin. Les essais de rendre les lapins porteurs de germes, témoignent de l'effet positif de l'anavaccin. De cette façon, les résultats de nos différentes épreuves prouvent que l'anavaccin présente des propriétés antigènes considérables. L'anavaccin antityphique donnant des résultats beaucoup plus faibles peut être par conséquent introduit à une dose plus élevée que le vaccin ordinaire.»

Les anabactériens ou anavaccins ont une efficacité certaine, prouvée par les expériences de ces auteurs ; certains biologistes Russes (BOUDALOW, ROMANENKO, NOSSOW, JAREMENKO, FILIPPOWA, KOURDUMOWA, SEMITCHEWA et KIMAKOW) arrivent à la conclusion que les anavaccins sont de moins bons antigènes que les vaccins ; mais SPASSKY qui les cite ne donne aucun renseignement sur leurs techniques et leurs statistiques ; notons seulement leur opinion et admettons que les “*ana*” sont vraiment efficaces. Nous avons vu plus haut que *toutes ces préparations sont accessoirement des anavaccins, et obligatoirement des anatoxines*. Il ne faut pas comprendre le mot de toxine dans le sens de *corps amenant des troubles macrospiques de l'organisme*, mais celui, plus général *de corps chimique mettant en déséquilibre*

les humeurs et créant, de ce chef, une réaction faste ou néfaste.

Nous appelons cette réaction immunité ; elle peut être l'allergie, l'anaphylaxie, autant de mots qui déroutent un peu, qu'on n'explique que par des effets, mais que l'on pourrait rattacher à une même chaîne que nous verrons en fin de ce travail. Jusqu'à nouvel ordre, nous devons considérer tous ces anavaccins comme des anatoxines complexes. Si même ces anavaccins agissaient par un processus différent que celui que nous invoquons, ne pourrait-on pas leur trouver une analogie, moins expérimentale, plus théorique, avec les anatoxines ? Un raisonnement simple pourrait nous aider : du moment que l'anatoxine de RAMON existe et agit heureusement, il est possible que les anavaccins contiennent la première dans une proportion qui échappe à l'expérimentateur, plus quelque chose. Mais, ce n'est qu'une interprétation.

La préparation des toxines est résumée simplement par G. RAMON, BOCAGE, MERCIER et RICHOU au sujet de l'anatoxine staphylococcique : " Elle est obtenue d'après le principe général de préparation des anatoxines en soumettant le bouillon staphylococcique, préalablement filtré et privé ainsi de tout germe, à l'action simultanée durant un temps convenable d'une infime proportion de formol et d'une chaleur modérée ".

Il nous semble mieux prouver l'intérêt du facteur toxique dans les vaccinations en passant en revue les principales d'entre-elles. Elles ont d'abord un lien commun : celui de leurs accidents. Nous nous baserons sur le principe d'analogie, dont on ne parle jamais mais qui est implicitement contenu dans toute la biologie. L'homéopathie en est une conclusion lointaine et inat-

tendue quant à la thérapeutique. Aucune idée ne peut naître sans qu'on puisse la rattacher à une autre idée. Ce moyen est utile à notre compréhension, mais induit en erreur, souvent. Souvent, en effet, le trait reliant un phénomène à un autre n'est pas une base véritable et les conclusions divergent énormément. Ces accidents, nous devons les considérer dans cet esprit.

Nous vaccinons contre les affections typhoïdiques un militaire de 24 ans, après avoir vérifié l'état rénal et celui des différents organes ; aucun antécédent pathologique n'est décelable. La première injection à 1 cc 1/2 de TAB chauffé ne fournit aucune réaction ; la deuxième injection est pratiquée 3 semaines après, le Samedi 11 Juillet. Le Dimanche matin, aucun symptôme ; mais le soir, à minuit, nous sommes appelé auprès de ce sujet pour céphalées intenses et épistaxis. L'entourage m'assure qu'il n'a commis aucune imprudence (aucune nourriture solide, ni alcool). La tension maxima est à 9 1/2 au Vaquez ; quelques gouttes d'adrénaline par voie buccale calment le collapsus, mais la température monte à 38° 4 pour décroître en lysis, en trois jours. Par la suite, tout revient à la normale insensiblement. Nous n'avons pu pratiquer aucun examen ex temporane, devant l'état du malade. Un délire s'ébauche, le repos et la glace le calment facilement. Actuellement, ce sujet est dans un état de santé apparente satisfaisant.

Nous sommes probablement ici en présence d'un accident de sensibilisation et, peut-être d'un choc anaphylactique ; accident de la vaccination, bien connu, et décrit sous différents aspects ; et qui prouve que les vaccins, au même titre que toute albumine étrangère, sont toxiques pour un organisme. Ce choc n'est

pas autre chose qu'une réaction morbide de l'organisme. Dans le même ordre d'idées, on a décrit des réactions méningées, des insuffisances hépatiques ou rénales à des primo-vaccinations ; alors que l'anaphylaxie ne peut entrer en jeu. On parle alors de réveils d'infections latentes ; d'intolérances (au sens où Tzanck prend ce mot) de biotropisme (MILIAN)..... Mais il est plus logique d'attribuer ces désordres à des intoxications, prises dans un sens très général et que nous pouvons résumer “ *cause qui transforme les conditions de vie optimale des cellules* ”.

SECONDE PARTIE

Les Vaccins Ordinaux

Nous avons vu que vaccination par anabactériens et analoxines sont probablement une seule et même chose, en son essence. Qui plus est, nous voudrions montrer que les autres modes de vaccination peuvent se ramener, comme les anabactériens à des actions toxiques. Quelle que soit la vaccination envisagée, et les germes considérés, on peut la ramener à trois séries différentes : Naturellement nous ne parlons que de vaccination préventive et non de vaccinothérapie.

1° VACCINATION PAR GERMES VIVANTS :

C'est la pratique la plus anciennement connue : témoin la variolisation de bras-à-bras, employée par les Chinois et qui a ouvert la voie à toutes nos études modernes. C'est à l'analyse, une maladie artificielle, atténuée, dont les accidents étaient quelquefois graves au même titre que la maladie spontanée. Pour éviter ces accidents, les expérimentateurs ont essayé d'utiliser des germes voisins, connus comme moins dangereux, qui seraient susceptibles de créer une immunité collatérale, de groupe, préservant contre un germe plus nocif. La vaccine par exemple, est le plus typique de ce cas. On peut atténuer les germes en les *cultivant* en série sur des organismes plus ou moins réfractaires, mais les

germes sont encore vivants. L'immunité ainsi acquise doit s'établir comme dans le cas d'une maladie véritable. Nous pensons que tous les germes sont générateurs de toxines, d'une ou des trois que nous avons étudiées plus haut ; et probablement d'autres corps, analogues aux toxines, qui ne lèsent pas macroscopiquement l'organisme, mais, en déclanchant un déséquilibre quelconque amène une réaction d'immunité. Nous restons à dessein dans les généralités, afin que notre description encadre tous les cas et ne soit pas un cas d'espèces. Ces propriétés microbiennes qui entraînent l'apparition de l'immunité et que l'on appelle pouvoir antigénique sont donc avec les toxines véritables, que nous connaissons, génératrices de réactions. Nous les avons séparées pour l'explication : dans notre esprit, elles sont une seule et même chose : albumines ou produits de leur désintégration, nocives ou non selon les espèces ; nocives par une de leurs propriétés physico-chimiques ; ou non nocives, mais produisant quand même des perturbations humorales ; troublant non pas toute la vie colloïdale des cellules et de leur milieu, mais un seul de leur aspect. Chaque albumine ou sécrétion, ou résidu du germe, par des propriétés propres, comparables aux propriétés qui nous font distinguer un acide d'un sel ou d'une cétone, créent donc un trouble dont la spécificité dépendra de sa propre constitution physico-chimique. La réaction se fera dans un certain sens : cela se traduit en langage biolo-

gique par "spécificité des germes et des anticorps." Cette spécificité des anticorps peut ne pas être étroite, car il est loisible d'admettre que des germes très différents ont, au moins, une *fonction commune* comme l'on dit en chimie.

Cette notion est très ancrée dans l'esprit des savants et C. NICOLLE a parlé de co-anticorps quand la spécificité menaçait de devenir indifférente.

Le même auteur parlant des corps bactériens, comme d'une "mosaïque d'antigènes" a voulu dire que tout germe est bâti comme n'importe quel autre, avec des différences dans les proportions de ses divers pouvoirs mais pas dans la qualité. C'est ainsi que pour distinguer des espèces bactériennes, il peut être utile d'étudier non seulement la différenciation des caractères morphologiques, toujours insuffisants, mais la façon dont l'organisme injecté réagira. Ces toxines donc sont décelables, diffusent ou ne diffusent pas. Prenons deux exemples.

- 1° Le bacille de LOEFFLER fait une lésion locale, qui peut être un chancre digital; ses toxines diffusent: on dit qu'il y a surtout intoxication et l'on sait qu'une immunité générale s'établit.
- 2° Le staphylocoque engendre un panaris, lésion locale; ses toxines ne semblent pas diffuser, on dit qu'il y a infection; mais les cellules du voisinage sont frappées de mort quand même. MILOUTINE-DJOURICHITCH met en évidence dans la gorge de cobayes neufs

un staphylocoque toxigène qui par végétation locale amène une immunité décelable par les antitoxines.

G. FABIANI démontre qu'avec les anti-virus, en application locale, une immunité générale s'établit. Quelque chose a dû diffuser de la peau vers les humeurs.

On le voit, la tendance moderne qui attribue un rôle prépondérant aux toxines ne trompe pas, puisque le germe le plus *local* n'échappe pas aux règles générales. Il s'établit une immunité générale pour le staphylocoque

comme pour le bacille de LÖFFLER; dans le premier

cas, cette immunité n'est peut-être pas très solide cliniquement, mais elle existe tout de même. D'autres au-

teurs, s'imprégnant de ses notions ont essayé de développer cette immunité en traitant le staphylocoque comme un germe toxinique, en utilisant son anatoxine.

Citons G. RAMON et d'autres auteurs. Pour ce germe, en particulier, les injections d'anatoxine staphylococcique

font bien apparaître des antitoxines, mais il n'y a pas pour cela amélioration clinique. Il est vrai qu'il s'agit de

vaccinothérapie. Le problème doit être plus complexe

BOUFFARD et VAUCHEL ont tenté de même la prophylaxie de la dysentérie bacillaire par la toxine de Shiga formolée. Nous passons naturellement sous silence toutes les

épreuves vaccinothérapiques pures.

Tout se passe comme si la vaccination par germes vivants est une maladie expérimentale, et nous verrons que tout se passe comme si une maladie infectieuse était plus

une intoxication qu'une infection par germes seuls. S'il nous fallait en donner une dernière preuve, anatomo-pathologique : nous savons que certaines affections de l'enfance, maladies infectieuses très dangereuses, ne donnent à l'autopsie aucune lésion décelable des organes vitaux. Les cliniciens ont alors parlé de lésions cellulaires, qui ont pour le moins une analogie frappante avec les morts cellulaires par poisons. Nous ne nions pas qu'il existe des germes, mais leur importance est bien minime alors.

2° VACCINATION PAR GERMES ATTENUÉS :

Les vaccinations par germes atténués et transformés par des agents variés ne semblent pas avoir une action bien différente. Le but de toute pratique est double :

- 1° Diminuer la vitalité du germe afin de ne pas créer une maladie trop dangereuse.

- 2° Détruire le pouvoir toxique proprement dit.

Un germe atténué est tout de même vivant et doit se conduire comme tel, au même titre qu'un organisme humain affaibli vit par les mêmes réactions chimiques qu'un organisme sain. Il n'y a qu'une question de degré : une vaccination par germes atténués agit de même qu'une vaccination par germes normaux ; le facteur toxique est moins apparent mais semble tout de même le seul important.

3° VACCINATIONS PAR GERMES TUES :

L'observation que nous avons donnée a trait à une vacci-

nation par TAB chauffée de l'I. P. Sur près de 500 vaccinations que nous avons pratiquées avec ce produit, c'est le seul accident dont on se soit plaint, mais il n'en conserve pas moins sa valeur ; qui réside en ce fait que les vaccinations par germes tués peuvent donner des accidents brutaux.

La vaccination par germes tués est d'explication moins visible. On ne peut parler de maladie expérimentale, ni de toxines vivantes, apparemment. Mais, à l'étude, c'est elle qui fournit le meilleur test de ce que nous prétendons. Les germes sont injectés le plus souvent, portés par le milieu de culture.

Nous avons vu que ces complexes portent avant tout des toxines : et de plus, la mort des germes libère les endotoxines, ce qui est un bien, par rapport au but cherché.

Que devient le pouvoir antigénique dans toutes ces préparations que nous avons passées en revue ? Il n'est jamais détruit, puisque l'expérience prouve que ces vaccins sont efficaces. Nous nous étonnons que justement ce soit ce pouvoir qui soit le plus solide, le plus stable, parce qu'on en a besoin, tandis que les toxines sont détruites facilement parce qu'elles gênent. Il nous semble que la théorie ne peut en faire deux choses distinctes. Le pouvoir antigénique est différenciable du pouvoir toxique mortel, mais n'est qu'un pouvoir toxique réactionnel, cryptotoxique si l'on veut.

Écoutons LOWENSTEIN « On est loin d'être fixé complètement, à l'heure actuelle, sur les facteurs qui conditionnent le pouvoir antigénique et particulièrement sur les rapports existant entre la quan-

tité d'antigène et la fonction toxique ; des toxines rendues atoxiques sont capables de provoquer l'immunité : la toxine tétanique formolée et exposée aux rayons rouges perd tout pouvoir toxique ; une seule injection suffit dans ce cas à faire produire à l'animal une grande quantité d'antitoxine ; la richesse du sérum atteignant un titre que l'on n'obtient guère qu'au bout de 6 mois à 1 an par les procédés courants d'immunisation. Par contre, il est des vaccinations qui n'entraînent un état réfractaire suffisamment complet que lorsqu'à pénétré dans l'organisme une certaine quantité de toxine active bien qu'atténuée ».

Ce pouvoir toxique n'est décelable qu'à l'échelle colloïdale et toutes les préparations ne tendent qu'à diminuer les effets visibles et dangereux à brève échéance pour les organismes injectés.

Comment les vaccinations pourraient agir..

Une vaccination nous semble être avant tout une intoxication au même titre qu'une maladie spontanée.

Nous pourrions, à l'aide de ce principe, émettre une ébauche d'explication des maladies infectieuses ; ébauche qui, nous le sentons, ne peut avoir que la valeur d'une méthode de travail utile en clinique, laissant le soin aux laboratoires d'expérimenter dans ce sens. Nous sommes séduit par les théories de A. LUMIÈRE sur l'explication colloïdale de la vie et ne pouvons nous empêcher d'expliquer les vaccinations et infections par ce moyen.

Un germe, pénétrant dans l'organisme, ne crée au début aucun trouble parcequ'il n'y a pas vécu. Les tropismes leucocytaires à

distance ne jouent pas, sauf exception. Seules quelques cellules macro ou microphages, sont sollicitées. Si le germe n'est qu'endotoxique ; à sa mort, il libère les produits nocifs, crée seulement un déséquilibre humoral, générateur d'une réaction et des tropismes de défense. Si la réaction est trop brutale (Nous voulons dire trop différente de l'équilibre normal), la mort s'ensuit.

Sinon l'organisme conservera peu-ou-prou ce nouvel équilibre, tendance vers la symbiose, et l'immunité s'établit parceque l'équilibre acquis tend à rendre le milieu impropre à la vie microbienne. A une seconde inoculation, les germes ne peuvent proliférer, mais les humeurs (à moins que les humeurs ne soient que le reflet de ce qui se passe dans l'intimité des tissus, du système réticulo-endothélial, du système nerveux etc...), par mouvement acquis, renforcent le nouvel état colloïdal ; après une phase négative (si bien étudiée par WRIGHT), sorte d'oscillation autour d'un point d'équilibre. Si la première inoculation a rendu trop stable le nouvel état colloïdal, la seconde ne joue alors que comme une véritable maladie, après un choc anaphylactique ou le phénomène d'allergie, ou les deux à fois : deux périodes troubles qui peuvent amener l'état d'immunité. Cette réaction dernière se rapproche de l'immunité parcequ'elle n'en semble qu'une forme mineure. Les réactions anergisantes existent aussi et nous prouvent que tout dépend, dans les infections, de l'état humoral antérieur. On peut vacciner contre de nombreuses maladies et l'on se demande alors comment chaque germe peut créer un état colloïdal de défense qui lui soit spé-

cifique. La présence d'anticorps variés explique tout, mais ne concorde pas avec ce que nous avançons : l'état colloïdal étant stable envers un certain germe, cet état peut, théoriquement, faciliter l'éclosion d'une autre affection qui s'accommode du milieu. D'après ce qui précède ; il semble paradoxal que les humeurs contiennent les anticorps de multiples toxines ou germes... etc. Pour donner un exemple schématique, un germe (A) crée un certain milieu de défense dans l'organisme, et un germe (B) qui jusqu'ici vivait en parasite trouve un état physico-chimique apte à sa pullulation.

Il apparaît donc, au premier examen, illogique de pratiquer plusieurs vaccinations différentes sur un même milieu. Un premier exemple, en faveur de ce que nous avançons est que les immunités artificielles disparaissent avec le temps si elles ne sont pas entretenues. Il semble logique d'admettre que des micro-vaccinations étrangères au premier germe transforment le milieu, détruisant l'œuvre du vaccin. Les états réfractaires, pour mal connus qu'ils soient, au contraire, semblent plus solides : s'il s'agissait d'anticorps avec support corporel on ne voit pas pourquoi ils échapperaient à la règle des vaccinations artificielles. Il semble plutôt que ces états réfractaires sont des états du milieu colloïdal, nécessaires à la vie cellulaire, et qui ne peuvent disparaître sous peine de mort ; nous pourrions représenter ces phénomènes par les tableaux suivants, qui ne peuvent avoir que la valeur des représentations graphiques :

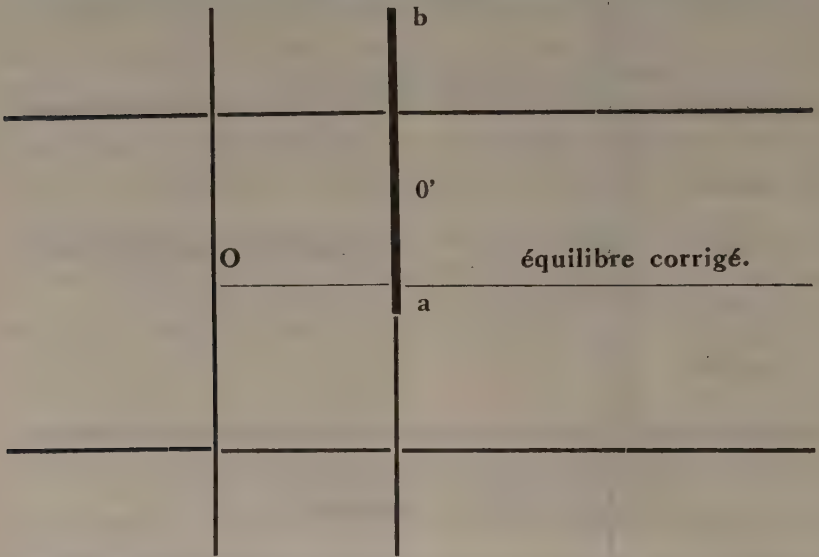
1. Variations permises dans l'état colloïdal des humeurs, compatibles avec la vie des cellules .

Plus		
Zone où la vie est impossible.		
Zone de vie possible	Echelle des variations	
		O
		Equilibre colloïdal idéal.
Moins		
Zone où la vie est impossible		

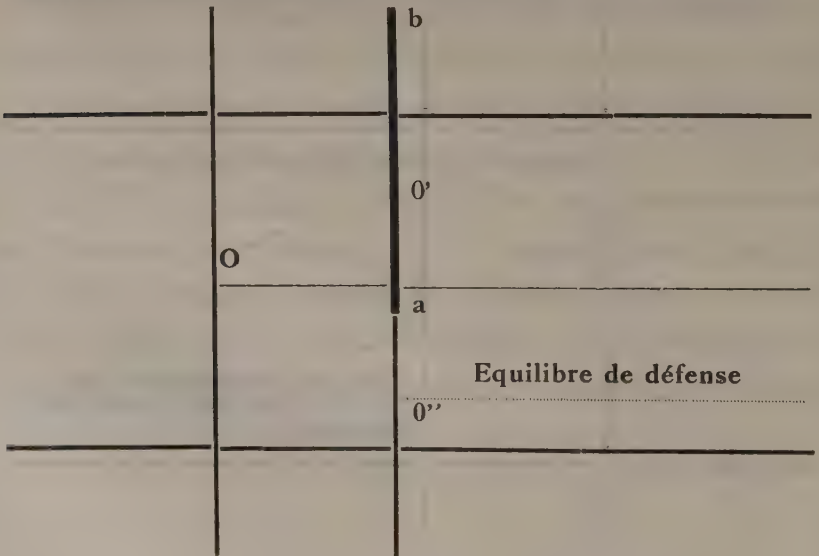
2. Etat simple de maladie ; le germe déplace l'état d'équilibre colloïdal permanent de 0 en 0' ; et pouvant lui-même vivre entre a et b . L'individu vit dans un équilibre imparfait.

		b
Nouvel état		d'équilibre de l'organisme.
		0'
O		
		a
		(Zone où l'organisme se mettra en équilibre pour neutraliser le germe.)

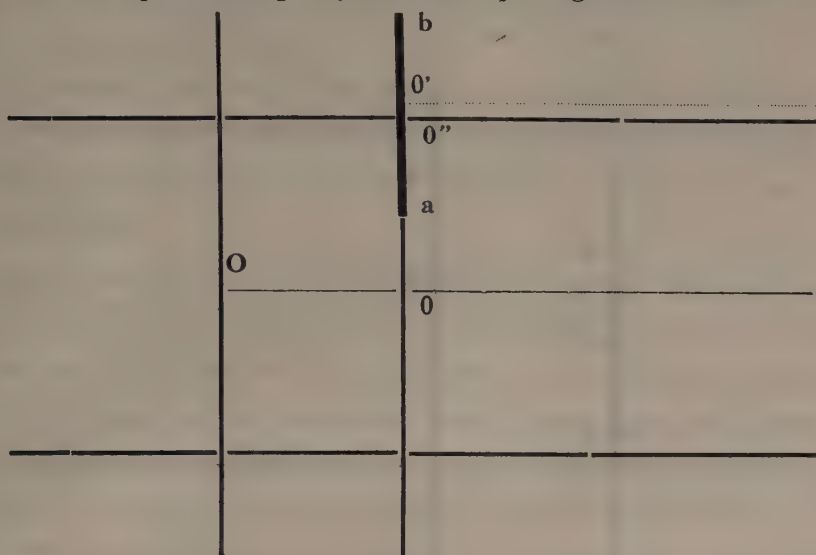
3. Immunité partielle. L'organisme a ramené son équilibre en O. Le germe vit avec moins de vitalité.



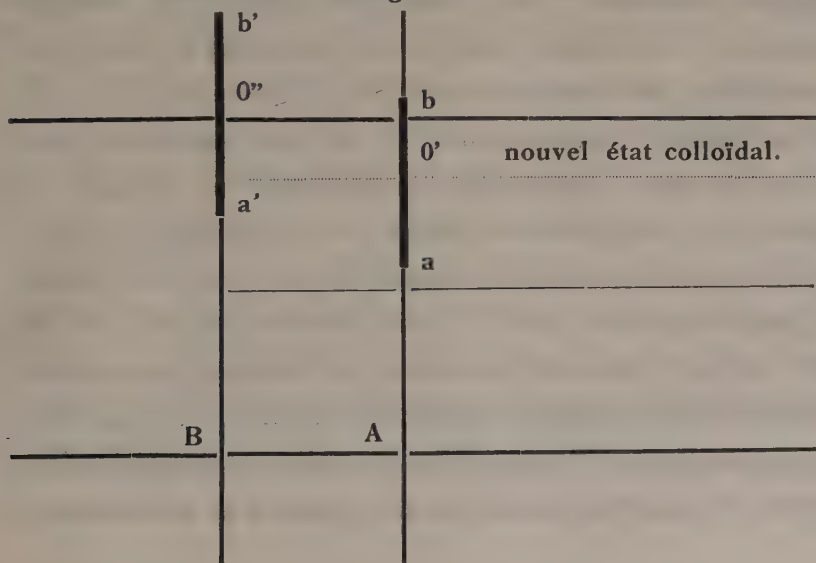
4. Immunité totale. L'organisme a pris un équilibre en dehors des possibilités du germe, lequel meurt.



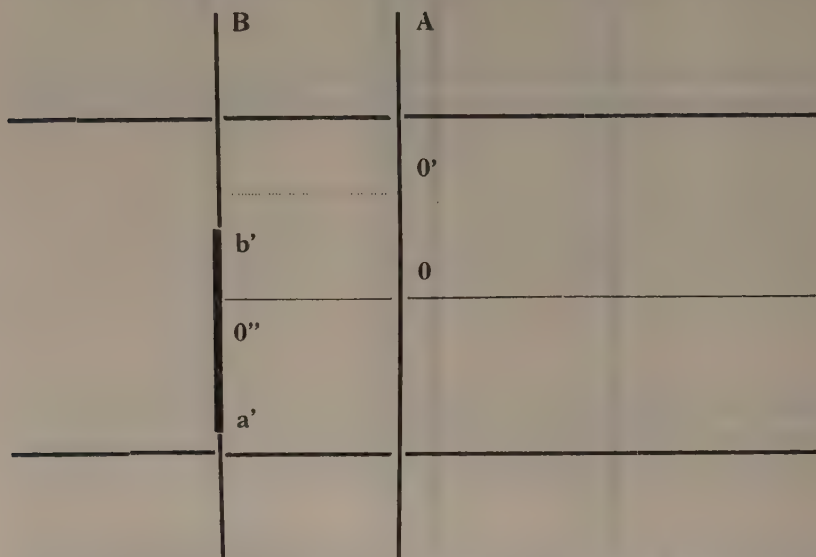
5. Mort de l'organisme. Le germe a créé un équilibre au delà des possibilités de l'organisme. Une réaction vitale salutaire n'est possible que pendant le passage de O à O".



6. Microbes de sortie. Un germe (A, déplaçant l'équilibre en O', permet la vie du germe (B) qui était en microbisme latent : Phénomène d'anergie.



7. Antagonisme microbien. Un germe (A), déplaçant l'équilibre en O' arrête la prolifération de (B). Concurrence vitale.



Un exemple net de l'un de ces cas nous est fourni par les expériences suivantes : On prend une culture de *Bacillus Prodigiosus*, c'est-à-dire d'un simple saprophyte, remarquable seulement par la belle couleur rouge qu'il donne aux milieux sur lesquels il se développe. On en injecte quelques gouttes sous la peau d'un lapin : aucun trouble ne survient. On prend ensuite une culture de charbon symptomatique, c'est-à-dire d'un bacille anaérobie qui produit, chez certains animaux, une gangrène gazeuse ; mais le lapin possède une immunité naturelle contre ce microbe qu'on peut lui injecter impunément. Voilà donc deux bactéries inoffensives pour cet animal. Prenons maintenant un 3^e lapin, injectons lui un mélange des deux cultures : la gangrène gazeuse se développera et entraînera ra-

pidement la mort.

Dans cet exemple, cité par ROGER, nous devons admettre que le B. Prodigiosus crée par ses effets un état permettant la vie du germe gangréneux.

Une maladie, telle la grippe, agit par ce déséquilibre humoral : ce tâtonnement de la nature qui n'aboutit pas à l'immunité ; laquelle incertitude humorale détruit peu-ou-prou les autres immunités.

Un organisme peut être en état d'anergie pour quelques germes et cependant être très résistant envers d'autres ; cela tient à ce que l'on doit considérer l'immunité comme une échelle : un germe rencontre un état favorable quand un autre ne peut proliférer. Pourquoi guérit-on quelquefois le lupus par l'injection locale de streptocoque ? Pourquoi le paludisme détruit-il certaines manifestations de la syphilis ? La tuberculose, au contraire, au dernier stade de la vie, a tellement transformé le milieu, au delà de toute immunité des autres germes, que n'importe quoi peut proliférer. Alors le clinicien, avec la meilleure volonté, le dévouement le plus ému et la science la plus précise, est voué à un échec, parce que l'organisme ne veut plus réagir, les humeurs ne demandant qu'une occasion pour se précipiter. On observera facilement ce phénomène en clinique, et surtout dans les régions où les malades consultent tard ; où on les voit supporter tant bien que mal leurs cavernes et leur caséum, et à l'occasion d'une diffusion de toxine, rester à la merci des staphylocoques, pneumocoques et autres germes qui probablement seraient restés inoffensifs sans l'expansion bacillaire.

On dit, d'autre part, que la médication de choc n'est pas spécifique, mais qu'elle n'agit qu'en activant les défenses de l'organisme. On a tendance, en effet, à utiliser les solutions colloïdales, parceque les auteurs sentent que l'état des humeurs est pour beaucoup dans les affections ; mais il est curieux qu'on utilise ces solutions sans avoir étudié l'état de l'organisme auquel on l'applique, et sans savoir s'il faut augmenter ou diminuer le point iso-électrique et autres facteurs du sérum. Le problème semble tellement ardu qu'il paraît impossible, mais nous espérons que les études de nos maîtres le résoudront un jour. Dans certains cas, on tombe juste et le malade guérit ; dans d'autres cas on fait le contraire et le malade n'en meurt pas, mais il prend un état qui le met à la merci du premier germe venu.

Tous ces phénomènes, reconnus par tous les auteurs, ne semblent donc que des inter-réactions physico-chimiques, sens vers lequel il serait judicieux de chercher en privant un peu le germe du rôle si important qu'on lui a donné.

Les toxines vaccinent donc et semblent seules à vacciner, en entendant par toxine non pas corps nocif mais corps créant un déséquilibre, comme nous l'avons vu : car, grosso modo, il est utile de conserver la vieille distinction entre infection et intoxication.

Il nous faut reconnaître que la façon de voir que nous venons d'exposer n'est qu'un aspect des choses, lesquelles sont probablement plus complexes : les auteurs, essayant de les expliquer, ont cherché dans des voies bien différentes, mais tendant de

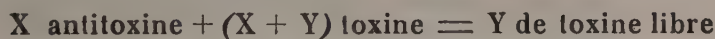
plus en plus à être physico-chimiques. La synthèse de l'ensemble est à faire, mais elle touche trop au problème de la vie pour sembler maintenant praticable.

Comment agiraient ces toxines pour créer l'immunité ? Il faut d'abord distinguer :

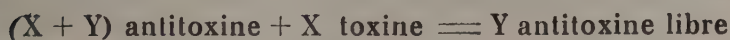
1. La production de l'immunité (qui demande du temps).
2. La neutralisation de la toxine quand, une seconde fois elle pénètre dans l'organisme et qu'elle est alors absorbée par l'antitoxine. Ce sont les théories de cette fixation que nous décrirons. M. le Pr. GENGOU a résumé en 1914 les différentes interprétations admises classiquement.

THEORIE D'ERHLICH :

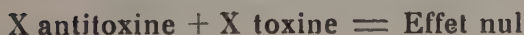
La réaction de l'antitoxine avec la toxine prend l'aspect des réactions chimiques, auxquelles participent toujours des quantités proportionnelles des substances mises en présence. La réaction est analogue à celle qui unit *un acide fort et une base forte*, ce qui revient à dire que la réaction se traduit par la formule :



ou



ou



THEORIE D'ARRHENIUS et MADESEN :

De même qu'ERHLICH, ARRHÉNIUS et MADESEN considèrent l'union des toxines aux antitoxines comme un phénomène

chimique, se faisant par conséquent, en proportions strictement définies. Seulement, au lieu de comparer la neutralisation des poisons microbiens par leurs contre-poisons à la réaction d'un acide fort avec une base forte, ils l'assimilent à la neutralisation d'une base faible, telle l'ammoniaque, par un acide faible, comme l'acide borique. Dans un mélange de toxine et d'antitoxine il resterait donc, à côté de la toxine neutralisée, de la toxine et de l'antitoxine libres. La fraction de ces deux corps n'entrant pas en union, étant fonction du rapport entre les quantités employées dans le mélange.

THEORIES DE BORDET :

Qui est la plus admise actuellement.

Pour M. BORDET, la neutralisation d'un antigène par un anticorps, par exemple d'une toxine et de son antitoxine, se rapproche des phénomènes de teinture. Cette théorie admet que cette union se fait selon des proportions variables. En effet, en plongeant des morceaux de papier filtre, à des intervalles de temps suffisamment longs, dans une liqueur assez diluée, on voit les premiers morceaux se teindre énergiquement, tandis que les derniers, faute de couleur libre, restent incolores. La fixation de l'antitoxine et de la toxine se ferait selon ce principe.

Plus tard. M. VELLUZ n'hésite pas à faire de l'immunité un véritable complexe chimique. Les propriétés antitoxiques des

immuns-sérums accompagnent toujours la fraction pseudo-globuline. Les essais de dissociation qu'il a entrepris par voie chimique ou physico-chimique ont été entièrement négatifs. Il émet alors l'hypothèse que la propriété anti appartient en propre à la pseudo-globuline. Plus loin, il remarque l'inertie antitoxique des protéides normaux, contenant des molécules aromatiques qui cependant, libres, neutralisent in-vitro les toxines tétaniques et diphtériques. L'immunité, d'après ces recherches ne seraient qu'une transformation des pseudo-globulines, débloquent les molécules actives, dites antitoxines indifférentes.

L'hypothèse est séduisante et MAUTÉ, partant de cette idée en 1921, se demande si le complexe chimique de la cellule injectée en vue d'une vaccination n'est pas susceptible de se combiner avec un acide ou une base pour former des corps nouveaux, plus ou moins actifs suivant leurs combinaisons. Ces notions sont d'autant mieux vérifiées que les toxines sont de l'ordre des albumoses, précipitables par l'alcool ; et l'on ne voit pas pourquoi ces corps échapperaient aux lois de la physico-chimie.

Belin cherche dans le sens des ferments d'oxydation.

Les oxydases agiraient sur les toxines en les dédoublant d'abord, en les neutralisant, ensuite, par oxydation. A ce point de vue, l'immunité naturelle serait fonction d'un certain équilibre existant entre les réactions de dédoublement et les réactions finales d'oxydation. La maladie provoquerait une abondance de ferments qui dédoubleraient ensuite les toxines microbiennes, permettant la neutralisation par les oxydases et ainsi serait réalisée l'immunité acquise. Cet équilibre dont nous venons de parler,

nous rapproche des opinions de GENGOU.

Enfin ; l'immunité naturelle de certaines espèces envers certains germes doit nous faire entrevoir que l'immunité est moins une question de germes et d'anticorps, qu'une question de terrain. On pourrait penser qu'il s'agit de vaccinations spontanées et occultes (ce qui est certain dans de nombreux cas) mais ; par exemple, les moutons d'Algérie sont réfractaires au charbon non indigène, sans qu'on puisse attribuer ce phénomène à une vaccination, puisque le germe en question n'y existe pas. Le mouton d'Algérie est réfractaire au charbon extérieur (il aurait des anticorps - vaccinations spontanées impossibles) et est sensible au charbon indigène (pas d'anticorps - Alors que les vaccinations occultes doivent être plus fréquentes). Il semble trop finaliste, ce raisonnement qui attribuerait cette immunité à la présence d'anticorps ; mais il est probable que le milieu humoral du mouton ne permet pas le développement des toxines, ou bien que ces toxines ne changent pas ce milieu dans son équilibre. M. le Pr. PINOY et G. FABIANI, ont ainsi montré qu'il existe chez la poule une immunité naturelle pour le charbon et non pas une immunité occulte due à une infection antérieure. Mieux encore, ces auteurs ne peuvent pas vacciner la poule contre cette affection : l'immunité est humorale et seul le refroidissement peut la détruire.

En résumé, ces quelques expériences dont nous venons de parler sont en faveur d'une explication humorale (en partie peut-être), physico-chimique, des vaccinations, de l'immunité et probablement de la maladie.

TROISIEME PARTIE

Réflexions à propos de la maladie et de l'immunité, tirées des deux parties précédentes.

Il est plus haut intérêt, dans l'étude des maladies infectieuses, sans négliger le côté microbien qui est assez bien connu, de s'appesantir un peu plus sur les réactions de l'organisme atteint. Nous admettons assez volontiers que tous les germes, ou presque (à l'exception de ceux dont la spécificité est manifeste : tétanos etc...) tuent d'une façon analogue. Les exceptions sont nombreuses en apparence : la fièvre typhoïde tue quelquefois par hémorragie ou perforation, mais on ne peut pas dire que dans ce cas le germe ait directement amené la mort. Il y a plutôt collapsus cardiaque, atteinte bulbaire, transformation de la crase sanguine etc... Pour la façon de mourir, grosso-modo les germes n'ont aucune spécificité ; alors qu'elle était très rigoureuse aux autres stades de la maladie.

En quoi une maladie infectieuse met-elle la vie en danger ? Ce ne semble être par aucun des signes que la clinique relève : ni l'hyperthermie, ni les hypertrophies réactionnelles des organes n'amènent la mort sans la mort de cellules nobles, et cependant.... Un cœur s'arrête et il est encore excitable par les méthodes physiologiques ; la cellule cardiaque n'est pas morte il faut chercher ailleurs : c'est d'ordinaire le bulbe qui a cédé. Le bulbe cependant ne contient pas de germes ; il y a quelque chose, apporté par les humeurs, qui a lésé cet organe. L'into-

xication, dans un sens très large, semble être la seule explication. Il paraît plus logique d'admettre que le *milieu* devient progressivement impropre au jeu cellulaire normal et les cellules nobles s'arrêtent : cœur, nerfs, poumons, lesquelles tiennent sous leur dépendance d'autres cellules.

“L'organisme est constitué de telle façon, qu'une lésion ne peut jamais rester locale ; elle suscite aussitôt une série de manifestations secondaires, dont les unes sont dues à des réactions nerveuses, dont les autres sont provoquées par la résorption et la pénétration des substances nocives ayant pris naissance dans le foyer primitif. Ces manifestations morbides secondaires représentent la processus pathogénique de deuxième ordre. Elles aboutissent à la formation de nouvelles lésions et à la production de nouveaux troubles, qui deviennent eux-mêmes le point de départ de manifestations de troisième ordre, et ainsi de suite. Ces manifestations successives sont véritablement d'ordre interne, seulement le point de départ, le *primum movens* de la série morbide, a été une cause externe” (ROGER). Les germes donc ne nuisent pas dans les tissus, mais leurs produits seulement. Le paludisme a été considéré plutôt comme une maladie locale, du globule rouge, et l'accès fébrile était caractérisé par l'éclatement hématique. La tendance moderne a été que les auteurs recherchassent si cette maladie, considérée comme mécanique, n'était pas elle aussi une intoxication, entraînant des désordres par le choc colloïdoclasique (ABRAMI et SENEVET) ou par le processus que nous invoquons avec RADO-SAVLIEVIC.

“Le parasite, en certains moments de son évolution - à l'occasion de

la schizogonie - libère une toxine spécifique - toxine pyrétogène, paroxismale - dont l'effet direct serait l'accès palustre".

Les biologistes distinguent en effet parmi toutes les conquêtes de l'organisme par un élément vivant étranger, les infections et les symbioses. Le second cas nous intéresse. Il nous fournit l'exemple que toutes les introductions de germes dans un organisme ne sont pas néfastes. La distinction entre les saprophytes même et les germes infectieux ne se fait que lorsque les premiers ne sont pas capables de fournir une manière soluble, diffusible et nocive : VINCENT a réussi cette transformation en cultivant des saprophytes dans des sacs de collodion qu'il insérait dans le péritoine de divers animaux ; c'est ce qu'il a obtenu, notamment, avec le *B. Megaterium* et le *B. Mesentericus vulgatus* (cité par ROGER page 117). Encore faut-il que le germe détruise quelque chose d'essentiel, paralyse un processus fonctionnel quelconque. Les exaltations de virulence des microbes, invoquées si souvent dans les infections à bacille de EBERTH et aux Para, et dans les colibacilloses, montrent assez clairement qu'un germe n'est pas toujours dangeureux par lui-même : il faut que le terrain s'y prête et que les cellules nécessaires à la vie soient directement atteintes. Ces cellules ne semblent pas mourir par simple contact. Il nous semble alors que la vieille distinction faite entre infection et intoxication n'est pas valable d'une façon absolue. De ce qui précède nous pouvons conclure que, grosso-modo, une maladie infectieuse dangereuse ne l'est que par ses toxines, c'est-à-dire par les excréments ou sécrétions des germes, Sauf quelques cas exceptionnels, une cellule est abritée dans sa membrane. Sans vou-

loir pousser l'analogie plus loin, nous pourrions rappeler cet adage généralisé en thérapeutique : *CORPORA NON AGUNT NISI SOLUTA*. Lors donc qu'on parle de vaccination par des germes quelconques, il nous faut nous assurer qu'ils sont encore capables de fournir quelque chose de soluble qui puisse atteindre la cellule dans sa vie intime.

“ Quand on voit un parasite amener des accidents graves ou même mortels : alors même qu'il reste localisé en un point de l'organisme, force et d'admettre qu'il a donné naissance à un produit soluble ” (cité par ROGER page 227). Rien d'instructif à ce sujet comme l'histoire d'*Endomyces Albicans*. Ce végétal, inoculé sous la peau ou dans le péritoine, peut produire des troubles nerveux, de la paralysie, des mouvements de manège, des mouvements de rotation autour de l'axe longitudinal. Les animaux succombent du troisième au quinzième jour ; l'autopsie établit l'absence de toute lésion viscérale et *permet de reconnaître que le parasite n'a pas quitté le point où il a été introduit*. On ne peut donc expliquer les troubles et la mort que par l'absorption d'une matière toxique.

Il est en physique une loi générale que l'on peut appliquer facilement à la biologie : Cette loi veut qu'une action se faisant sentir dans un système en équilibre, déclanche une réaction tendant à détruire la cause du trouble. Nous pouvons admettre qu'un germe pénétrant dans un organisme fonctionne comme une cause de déséquilibre, non pas par sa présence, mais par ses produits. Ce sont les toxines qui déclancheront la réaction de l'organisme, laquelle réaction sera suivant le cas immunité, anaphylaxie, maladie ou mort cellulaire ; ces toxines ne sont pas

nécessairement des produits nocifs ; ils peuvent être n'importe quoi qui puisse transformer le milieu humoral extra puis intracellulaire. *L'organisme se défend* : cette expression est grossière : il ne fait que réagir et nous disons qu'il se défend lorsque la réaction diminue visiblement les possibilités de vie du germe et de ses produits ; encore faut-il se demander si cette défense de l'organisme, détruisant des germes, ne libère pas des produits nocifs qui seraient demeurés inapparents sans la réaction.

“L'étude de la pathologie humorale nous montre que dans le paludisme secondaire apparaissent des antigènes qui ne sont point spécifiques par rapport à l'hématozoaire. Ces antigènes sont représentés par des lipoïdes et albumines, produits de désintégration cellulaire, en particulier des hématies parasitées. A côté de l'hématozoaire - antigène primaire, introduit de l'extérieur - il y a donc dans le paludisme des antigènes secondaires fournis par l'organisme infecté, qui jouent un rôle - ce qui leur a valu le nom d'auto-antigènes ou endogènes” (RADOSAVLIEVIC)

Cette théorie des endogènes (Le Bourdellès) a été reconnue fautive pour le paludisme - elle est peut-être vraie pour d'autres infections (Dysentéries...)

Le processus de défense le plus simple est en apparence la phagocytose : processus simple, élémentaire, adaptation d'un acte digestif, mais parfois insuffisant (les germes ne meurent pas toujours), ou dangereux (dissémination de la maladie par les globules blancs - tuberculose)

Le processus de neutralisation de toxines est plus compliqué parce qu'il est pour le moins double. Il y a d'abord simple inter-réaction entre toxine et humeurs : M. VELLUZ, déjà cité,

écrit " On sait aujourd'hui que les propriétés antitoxiques des immuns-sérums accompagnent toujours la fraction pseudo-globuline. La propriété anti appartient-elle à la pseudo-globuline ou à une molécule qui lui serait simplement attachée ? L'auteur oppose à cette deuxième hypothèse le fait que la liaison entre l'antitoxine et la pseudo-globuline est d'une remarquable stabilité. Les essais de dissociation qu'il a entrepris par voie chimique ou physico-chimique ont été entièrement négatifs. Cette réaction chimique est pour protéger les cellules nobles, et probablement pour donner le temps à l'établissement d'un milieu impropre à la végétation microbienne. Il est permis de penser que ce processus réactionnel est idéal pourvu qu'il ne mette rien en danger

Un autre processus de défense, pour paradoxal qu'il paraisse consiste à rester indifférent devant l'apport étranger. Ce mode est réellement un phénomène actif parce que le résultat de transformations ou chez le germe ou dans l'organisme. Atténuer un germe par passages successifs dans des organismes résistants n'est qu'une tentative dans ce sens ; l'atténuation au laboratoire en vue d'une vaccination n'est qu'une symbiose des deux derniers processus de défense : diminuer l'attraction du germe ou de la toxine pour la cellule tout en laissant le plus possible l'organisme indifférent aux réactions qui se produisent en son sein. Qu'est-ce qu'une vaccination ? C'est une maladie expérimentale, une maladie dans son sens le plus large de toxoinfection. Un organisme se défendra mieux dans le temps s'il a créé pour ainsi dire des lignes de plus grande pente pour fabriquer des antitoxines. Il nous semble très généralement prouvé que la toxine microbienne est réellement dangereuse. Il faut donc orienter le processus de défense humoral et tissulaire surtout vers la toxine. La preuve que cette question est primordiale réside en ce fait que des vaccins tués amènent une immunité, que les toxines seules font de

même et nous pensons qu'un vaccin vivant n'agit que proportionnellement à la quantité et qualité des actions toxiques. Nous le répétons, un groupement cellulaire ne peut se défendre contre un antigène qui ne l'attaque pas, qui agit par sa masse, tandis qu'il doit nécessairement réagir contre ces corps solubles qui le pénètrent et entravent son fonctionnement normal ; c'est ainsi qu'on s'est aperçu que des grains de lycopodes ne forment des cellules géantes que si l'on introduit avec eux des germes quelconques, capables de fabriquer de petites quantités de toxines. (cité par ROGER) ”.

Toute vaccination doit remplir deux conditions : d'abord être efficace ; ensuite ne pas léser l'organisme.

Or, une toxine possède trois pouvoirs, comme par exemple il a été démontré par WINCKEL avec la toxine diphtérique :

- a) Pouvoir antigénique.
- b) — toxique.
- c) — de fixation de l'antitoxine.

Le but des préparations est de détruire b), du moins en apparence, car il apparaît nécessaire que le produit agisse toxiquement pour qu'il se produise réaction d'immunité.

CONCLUSION

De ces notions nous tirons les conclusions suivantes :

1. Il nous paraît improbable qu'une vaccination agisse autrement que par les toxines introduites.
2. Il est donc nécessaire que ces toxines ne soient pas détruites mais atténuées.
3. Nous n'avons pas voulu nier l'efficacité des anabactériens, mais seulement prouver que leur interprétation est erronée.
4. La machine humaine, machine chimique, ne peut vivre et souffrir que par des réactions chimiques. Et, il nous semble d'un grand intérêt de l'étudier dans ce sens ; pour cette autre raison que les expériences peuvent être menées avec un contrôle scientifique plus rigoureux, moins facteur d'une interprétation personnelle.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALLENDY R. — Orientation des idées médicales . - *Librairie du " Sans Pareil " Paris.*
- ARLOING et LANGERON . — *Comptes rendus de la Société de Biologie* : tome LXXXVIII, N° 3, 52 Janvier 1926, Page 220.
- BELIN . — *cité par ALLENDY, page 105.*
- BIEHLER (Mme M. de). — *Archives de Médecine Infantile, février 1933.*
- BOUFFARD et VAUXCEL . — Prophylaxie de la dysentérie bacillaire en Afrique Française par la toxine de Shiga formolée . - *Société de Pathologie exotique de Paris, 8 Février 1933.*
- FABIANI G. — Contribution à l'étude des Antivirus . - *Thèse Alger 1934.*
Mécanisme de l'action immunisante des antivirus en applications locales . - *Comptes rendus de la Société de Biologie, Société de Biologie d'Alger, séance du 24 Mai 1934, tome CXVI, page 1076.*
L'emploi thérapeutique des antivirus . - *Le bulletin médical, N° 46, 7 Novembre 1934, page 193.*
- GENGOU P. — Les théories physiques et chimiques de l'immunité. *Biologica n° 4, 15 Juillet 1914, page 193.*
- GIRARD . — Etiologie et prophylaxie des affections dysentériques à Madagascar . - *Bulletin de l'Office International de l'Hygiène Publique, page 693, N° 4 1933.*
- GOINARD P. et FABIANI G. — Inefficacité des Antivirus dans la

vaccinothérapie par la porte d'entrée (méthode de POINCELOUX.) - *Le Bulletin Médical*, N° 1, 4 Janvier 1936, page 3.

HAYASHI H. — Vergleich der anavakzine mit dem kotigen der Shiga dysenteriebazillen in der immunisierenden und der toxischen Wirkung unterschied in der Erzeugung virulenz im Blut. - *Archives franco-japonaises de chirurgie*, 9 : 246-248 et 262-270, mars 1932.

Nachweis des in der anavakzine von Milzbrandbazillen enthaltenen Impedins. - *Archives franco-japonaises de chirurgie*, II : 985-997, 1 Septembre 1934.

Feststellung der optimalen Abkühlungszeit der Milzbrandbazillen anavakzine zur totalen Vernichtung des darin enthaltenen Impedins somit zur völligen Regenerierung der antigenen Avidität. - *Archives franco-japonaises de chirurgie*, II : 1000-1001, 1 Septembre 1934.

LEGROUX R. — Nouvelle méthode de vaccination par les ana-bactériens. - 1^{er} Congrès International d'Hygiène Méditerranéenne ; Marseille, 20 au 25 Septembre 1932, in *Marseille Médical*, N° 30, 25 octobre 1932 et in *Presse Médicale* N° 87, 29 Octobre 1932.

Même titre in *Presse Médicale*, 21 Janvier 1933.

LEWZOFF I. — Über die Immunisierung mit verschiedenen anavakzinen. - *Giorg. di batteriol. immunol.* 13 : 1059-1060, décembre 1934.

- LUMIÈRE A. — La conception colloïdale de la vie d'après les travaux d'A. Lumière, *par J. Guérin, thèse Marseille 1935.*
- LOWENSTEIN E. — Cité par Parisot et Simonin *ex Deutsche Mediz. Woch. 21 Juillet 1921, page 833.*
- MAUTE A. — Cité par Parisot et Simonin, *ex Presse Médicale, 4 Juin 1921.*
- MICHAUX R. — Etude du temps de désintégration de quelques microbes : essai d'application clinique des désintégrates au diagnostic de certaines maladies. — *Thèse, Lyon, 1933.*
- MILOUTINE-DJOURICHITCH M. — Sur la présence de staphylocoques toxigènes et d'antitoxine staphylococcique chez le cobaye neuf. — *Société de Biologie, séance du 6 Juin 1936.*
- NAKATOMI I. — Etude expérimentale sur l'anavaccin provenu des bacilles paratyphiques B et des bacilles dysentériques du type Shiga. — *Sei. I. Kwai, M. J. H. 50 : 6 août 1931.*
- PARISOT J. et SIMONIN P. — Les vaccins et la pratique de la vaccinothérapie. — *Maloine, éditeur Paris, 1925.*
- PERGHER et VAN RIEHL. — La dysentérie bacillaire dans la région des grands lacs Africains, et la vaccination prophylactique. — *Société de pathologie exotique 11 Janvier 1933.*
- PERRY et KOLMER. — Cités par Parisot et Simonin, *ex Journal of Immunol. tome III, Juillet 1918, pages 247 à 259.*
- PINOY P. E. et FABIANI G. — Sur l'immunité anticharbonneuse

naturelle chez la poule . - *Extrait des comptes rendus des séances de la Société de biologie, Société de biologie d'Alger. Séance du 15 Décembre 1932.- Tome CXII, page 331 et séance du 23 Novembre 1933. Tome CXIV, page 1321.*

RADČAVLIEVIC A. — Considérations sur la pathologie humorale du paludisme . — *Revue générale de Médecine et de Chirurgie de l'Afrique du Nord et des colonies françaises, N° 333, 20 Août 1936, page 1389.*

RAMON G., BOCACE A., MERCIER P. et RICHOU R. - L'anatoxine staphylococcique et son emploi dans les affections dues au staphylocoque. - *Presse Médicale, N° 57, 17 Juillet 1935 et N° 10, 1 Février 1936.*

ROGER G. H. — Introduction à l'étude de la Médecine. - *Edition Masson, Paris, 1920.*

ROSENOW E. C. -- Cité par Parisot et Simonin. - *Journal Of American medical association, 11 juillet 1910.*

SEDAILLAN, LEULLIER, Mlle GAUMONT et Mme CLAVEL.-- Cités par Winckel dans sa thèse.

SPASSKI N. N. et DANENFELD L. A. -- Etude expérimentale des propriétés antigènes de l'anavaccin antityphique. - *Extrait des Annales de l'Institut Pasteur, tome 56, janvier 1936, N° 1, page 76.* - Ces auteurs citent : PATANE, ZDRODOVSKY, BELAWEN, WYSCHESLESSKI, BYTSSCKOW, DOBOVINE, KOSMODEMYANSKI, FAIBITCH, PALOWANDOW, BOUDAKOW, ROMANENKO, TOKAREVITSCH, NOSSOW, JAREMENKO, FILIPPOVA, KOURDU-

MOWA, SEMITCHEWA et TIMAKOW ; qui étudièrent tous ces questions.

VELLUZ L. A. -- Sur la stabilité de la liaison pseudo-globuline-antitoxine diphtérique. - *Comptes rendus de la Société de Biologie*, tome CXVI, 1934, page 697.

Sur l'inertie antitoxique des amino-acides et son mécanisme. - *Comptes rendus de la société de Biologie*, tome CXVI, 1934, page 699.

VINCENT et COLLIGNON. -- Cités par *Parisot et Simonin*, page 43.

WACLAW MOYCHO. -- La sécrétion des protéases chez les bactéries existe-t-elle ? *Séance de l'Académie des Sciences*, 4 novembre 1935.

WASHIO S. -- Ueber die therapeutische wirkung der anavakzine von gonokokken gegen die experimentalerzengte blennorrhoe die kamichen. - *Arch. F. Jap. ; Chir.* 11 : 1331-1332, 1 nov. 1934.

WINCKEL. -- La toxine dysentérique, les notions actuelles. *Thèse Lyon*, 1931.

TABLE DES MATIÈRES

	<i>Pages</i>
Introduction.....	9
Plan.....	12
Justification du sujet.....	14
Historique.....	19
Première Partie : Les Anabactériens.....	24
Seconde Partie : Les Vaccins ordinaires.....	44
Troisième Partie : Réflexions à propos de la maladie et de l'immunité.....	63
Conclusion.....	71
Bibliographie.....	73

Vu : Le Président de Thèse :

Docteur PINOY

Vu : Le Doyen :

Docteur LEBLANC

Vu et Permis d'Imprimer :

Alger le 6 Novembre 1936

Le Recteur

G. HARDY

